

CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2019. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az L-arginin-útvonal metabolitjai differenciálhatják a paroxysmalis pitvarfibrillációt a permanenstől akut ischaemiás stroke-ban (English)

Csecsei Péter, Várnai Réka, Nagy Lajos, Kéki Sándor, Molnár Tihamér, Illés Zsolt, Farkas Nelli, Szapáry László

Véletlenül talált intracranialis lipomák:

163 beteg vizsgálata (English)

Okan Türk, Can Yaldiz

Spinalis meningeomák műtéti kezelését befolyásoló

tényezők és a sebészi kezelés hosszú távú eredményei (Hungarian)

Czigléczki Gábor, Németh Fanni, Berényi György, Banczerowski Péter

Kérgi területek közti kapcsoltság és másodlagos

generalizációra való hajlam (English)

Dömötör Johanna, Clemens Béla, Emri Miklós, Puskás Szilvia,

Fekete István

Az elektroencefalográfia hasznossága syncope esetén (English)

Mecbure Nalbantoglu, Ozlem Ozturk Tan

A cereбрalis paresis epidemiológiája, költségei és gazdasági hatásai

Magyarországon (Hungarian)

Fejes Melinda, Varga Beatrix, Hollódy Katalin

Az agydaganat műtéti kezelését követő rehabilitáció

lehetősége, eredményei (Hungarian)

Dénes Zoltán, Tarjányi Szilvia, Nagy Helga

Occipitalis epilepsziával társuló III-as típusú

Sturge-Weber-szindróma (English)

Helin Cansu Serindağ, Fulya Eren, Muazzez Gökçen Karahan, Günay Gül,

Hakan Selçuk, Batuhan Kara, Aysun Soysal

Szimptomás trigemino-autonóm tünetcsoport fejfájás nélkül

(Hungarian)

Rózsa Anikó, Kovács Krisztina, Guba Katalin, Gács Gyula

Szekretoros meningeoma koponyacsont-infiltrációval és orbitalis

terjedéssel (English)

Kálovits Ferenc, Takáts Lajos, Somogyi Katalin, Garzuly Ferenc,

Tompa Márton, Kálmán Bernadette

L-arginine pathway metabolites can discriminate paroxysmal from permanent atrial fibrillation in acute ischemic stroke (English)

Péter Csecsei, Réka Várnai, Lajos Nagy, Sándor Kéki, Tihamér Molnár, Zsolt Illés, Nelli Farkas, László Szapáry

Incidental intracranial lipomas:

Assessment of 163 patients (English)

Okan Türk, Can Yaldiz

Prognostic factors of surgically treated spinal meningeomas

and long-term surgical outcomes (Hungarian)

Gábor Czigléczki, Fanni Németh, György Berényi, Péter Banczerowski

EEG-based connectivity in patients with partial seizures with and

without generalization (English)

Johanna Dömötör, Béla Clemens, Miklós Emri, Szilvia Puskás,

István Fekete

The yield of electroencephalography in syncope (English)

Mecbure Nalbantoglu, Ozlem Ozturk Tan

Epidemiology, cost and economic impact of cerebral

palsy in Hungary (Hungarian)

Melinda Fejes, Beatrix Varga, Katalin Hollódy

Rehabilitation possibilities and results after neurosurgical

intervention of brain tumors (Hungarian)

Zoltán Dénes, Szilvia Tarjányi, Helga Nagy

Sturge Weber type 3 presenting with occipital epileptic seizure:

case report (English)

Helin Cansu Serindağ, Fulya Eren, Muazzez Gökçen Karahan, Günay Gül,

Hakan Selçuk, Batuhan Kara, Aysun Soysal

Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgia without headache

(Hungarian)

Anikó Rózsa, Krisztina Kovács, Katalin Guba, Gyula Gács

Secretory meningioma with bone infiltration and orbital spreading

(English)

Ferenc Kálovits, Lajos Takáts, Katalin Somogyi, Ferenc Garzuly,

Márton Tompa, Bernadette Kálmán



CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2019. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Horányi Béla Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society
and Hungarian Neuroscience Society

•

A Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermeckneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság
HIVATALOS LAPJA

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csépány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Fabó Dániel (Magyar Epilepszia Liga)
Szok Délia (Magyar Epilepszia Liga)
Béres-Molnár Katalin Anna (Horányi Béla Klinikai
Idegtudományi Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai
Idegtudományi Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Idegtudományi Társaság)
Hájos Norbert (Magyar Idegtudományi Társaság)

Tanácsadói szerkesztőség

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodósi Mihály (Szeged)
Büki András (Pécs)
Dóczi Tamás (Pécs)
Freund Tamás (Budapest)
Horváth Szatmár (Szeged)

Janka Zoltán (Szeged)
Janszky József (Pécs)
Kenéz József (Budapest)
Klauber András (Budapest)
Klivényi Péter (Szeged)
Komoly Sámuel (Pécs)
Kovács Norbert (Pécs)
Nagy Zoltán (Budapest)
Nyáry István (Budapest)
Oláh László (Debrecen)
Palkovits Miklós (Budapest)
Takács Annamária (Budapest)
Vécsei László (Szeged)

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély (Zürich)
Maurice Choux (Marseilles)
Karl Ekblom (Stockholm)
Georg Gosztanyi (Berlin)
Andrew Kertesz (London, Ontario)
Fritz Magerl (St. Gallen)
Jerzy Majkowski (Warsaw)
Joseph B. Martin (Boston)
Hans-Jürgen Möller (München)
Frank Clifford Rose (London)
Hermann Stefan (Erlangen)
Arthur D. Steffee (Cleveland)
Karsten Voigt (Tübingen)

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,252 (2017)
ISSN 0019-1442



Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of
Neurology, Semmelweis University
Telefon: 36 1 2100337; fax: 36 1 2101368;
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében
közölt hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft + áfa/év

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

www.eLitMed.hu

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az L-arginin-útvonal metabolitjai differenciálhatják a paroxysmalis pitvarfibrillációt a permanenstől akut ischaemiás stroke-ban (English)79
Csecsei Péter, Várnai Réka, Nagy Lajos, Kéki Sándor, Molnár Tihamér, Illés Zsolt, Farkas Nelli, Szapáry László

Véletlenül talált intracranialis lipomák: 163 beteg vizsgálata (English)89
Okan Türk, Can Yaldiz

Spinalis meningeomák műtéti kezelését befolyásoló tényezők és a sebészeti kezelés hosszú távú eredményei (Hungarian)93
Czigléczki Gábor, Németh Fanni, Berényi György, Banczerowski Péter

Kérgi területek közti kapcsoltság és másodlagos generalizációra való hajlam (English)99
Dömötör Johanna, Clemens Béla, Emri Miklós, Puskás Szilvia, Fekete István

Az elektroencefalográfia hasznossága syncope esetén (English)111
Mecbure Nalbantoglu, Ozlem Ozturk Tan

A cerebrális paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon (Hungarian)115
Fejes Melinda, Varga Beatrix, Hollódy Katalin

Az agydaganat műtéti kezelését követő rehabilitáció lehetősége, eredményei (Hungarian)123
Dénes Zoltán, Tarjányi Szilvia, Nagy Helga

ESETISMERTETÉSEK

Occipitalis epilepsiával társuló III-as típusú Sturge-Weber-szindróma (English)131
Helin Cansu Serindağ, Fulya Eren, Muazzez Gökçen Karahan, Günay Gül, Hakan Selçuk, Batuhan Kara, Aysun Soysal

Szimptómás trigemino-autonóm tünetcsoport fejfájás nélkül (Hungarian)135
Rózsa Anikó, Kovács Krisztina, Guba Katalin, Gács Gyula

Szekretoros meningeoma koponyacsont-infiltrációval és orbitalis terjedéssel (English)141
Kálovits Ferenc, Takáts Lajos, Somogyi Katalin, Garzuly Ferenc, Tompa Márton, Kálmán Bernadette

ORIGINAL ARTICLES

L-arginine pathway metabolites can discriminate paroxysmal from permanent atrial fibrillation in acute ischemic stroke (English)79
Péter Csecsei, Réka Várnai, Lajos Nagy, Sándor Kéki, Tihamér Molnár, Zsolt Illés, Nelli Farkas, László Szapáry

Incidental intracranial lipomas: Assessment of 163 patients (English)89
Okan Türk, Can Yaldiz

Prognostic factors of surgically treated spinal meningiomas and long-term surgical outcomes (Hungarian)93
Gábor Czigléczki, Fanni Németh, György Berényi, Péter Banczerowski

EEG-based connectivity in patients with partial seizures with and without generalization (English)99
Johanna Dömötör, Béla Clemens, Miklós Emri, Szilvia Puskás, István Fekete

The yield of electroencephalography in syncope (English)111
Mecbure Nalbantoglu, Ozlem Ozturk Tan

Epidemiology, cost and economic impact of cerebral palsy in Hungary (Hungarian)115
Melinda Fejes, Beatrix Varga, Katalin Hollódy

Rehabilitation possibilities and results after neurosurgical intervention of brain tumors (Hungarian)123
Zoltán Dénes, Szilvia Tarjányi, Helga Nagy

CASE REPORTS

Sturge Weber type 3 presenting with occipital epileptic seizure: case report (English)131
Helin Cansu Serindağ, Fulya Eren, Muazzez Gökçen Karahan, Günay Gül, Hakan Selçuk, Batuhan Kara, Aysun Soysal

Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgia without headache (Hungarian)135
Anikó Rózsa, Krisztina Kovács, Katalin Guba, Gyula Gács

Secretory meningioma with bone infiltration and orbital spreading (English)141
Ferenc Kálovits, Lajos Takáts, Katalin Somogyi, Ferenc Garzuly, Márton Tompa, Bernadette Kálmán



A folyóirat tartalma a
www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (2. borítóoldal), Novartis Hungária Kft. (76. oldal), Goodwill Pharma Kft. (78. oldal), Ewopharma Hungary Kft. (98. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (110. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (130. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO



L-ARGININE PATHWAY METABOLITES CAN DISCRIMINATE PAROXYSMAL FROM PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Péter CSECSEI¹, Réka VÁRNAI², Lajos NAGY³, Sándor KÉKI³, Tihamér MOLNÁR⁴, Zsolt ILLÉS^{1, 5, 6}, Nelli FARKAS⁷, László SZAPÁRY¹

¹Department of Neurology, University of Pécs, Pécs, Hungary

²Department of Primary Health Care, University of Pécs, Pécs, Hungary

³Department of Applied Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

⁴Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Pécs, Pécs, Hungary

⁵Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

⁶Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁷Institute of Bioanalysis, University of Pécs, Pécs, Hungary



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0079> | www.elitmed.hu

AZ L-ARGININ-ÚTVONAL METABOLITJAI DIFFERENCIÁLHATJÁK A PAROXYSMALIS PITVARFIBRILLÁCIÓT A PERMANENSTŐL AKUT ISCHAEMIÁS STROKE-BAN
Csecsei P, MD; Várnai R, MD; Nagy L, MD; Kéki S, MD; Molnár T, MD; Illés Zs, MD; Farkas N, MD; Szapáry L, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):079-088.

Background – Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia diagnosed in clinical practice. We aimed to measure the L-arginine pathway metabolites as well as their ratios in patients with different types of AF or sinus rhythm and to explore the relationship among the markers and clinical variables in the subacute phase of acute ischemic stroke (AIS).

Methods – A total of 46 patients with AIS were prospectively enrolled. The patients were divided into three groups based on diagnosis of either sinus rhythm, paroxysmal or permanent AF. Plasma concentration of the L-arginine pathway metabolites were analyzed at post-stroke 24 hours in the three rhythm groups. Besides, clinical variables and laboratory data were recorded.

Results – Asymmetric dimethylarginine (ADMA) was significantly higher in patients with permanent AF compared to sinus rhythm ($p < 0.001$). Both ADMA ($p < 0.001$) and symmetric dimethylarginine (SDMA) ($p < 0.002$) at 24 hours were significantly higher among patients with permanent AF compared to those with paroxysmal AF. The L-arginine/SDMA ($p < 0.031$) ratios at 24 hours were significantly higher among patients with sinus rhythm compared to those with permanent AF. ROC analysis also revealed that plasma SDMA cut-off level over $0.639 \mu\text{mol/L}$ discriminated permanent AF from paroxysmal AF or sinus rhythm with a 90.9% sensitivity and 77.1% specificity. Neutrophil-

Bevezetés – A pitvari fibrilláció (PF) a klinikai gyakorlatban diagnosztizált leggyakoribb aritmia. Célul tűztük ki az L-arginin-útvonal metabolitjainak, valamint azok arányának mérését különböző típusú PF-ben szenvedő vagy sinusritmusban lévő betegeknél, és az akut ischaemiás stroke (AIS) szubakut fázisában, a fenti markerek és klinikai változók közötti kapcsolat elemzését.

Módszerek – Összesen 46, AIS-ben szenvedő beteg bevonására került sor. A betegeket három csoportra osztottuk, sinusritmusban lévő, paroxysmalis vagy permanens PF-fel rendelkező csoportokra. Az L-arginin-útvonal metabolitjainak plazmakoncentrációját a három ritmuscsoportban az ictus kezdete után 24 órával mértük meg. Emellett a betegek klinikai és laboratóriumi adatait is rögzítettük.

Eredmények – Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szintje szignifikánsan magasabb volt a permanens PF-ben szenvedő betegeknél a sinusritmushoz képest ($p < 0.001$). Huszonnégy órával a stroke kezdete után mind az ADMA ($p < 0.001$), mind a szimmetrikus dimetil-arginin szintje (SDMA) ($p < 0.002$) szignifikánsan magasabb volt a permanens PF-ben szenvedő betegeknél, mint paroxysmalis PF esetén. Az L-arginin / SDMA ($p < 0.031$) arány szignifikánsan magasabb volt a sinusritmusban lévő betegekhez képest, mint a permanens pitvarfibrillálónál. A receiver operating characteristic (ROC-) analízis alapján a plazma $0.639 \mu\text{mol/L}$ -nél nagyobb SDMA szintje (cut-off)

Correspondent: Dr. Péter CSECSEI, Department of Neurology, University of Pécs; 7623 Pécs, Ifjúság u. 13.

Phone: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911, e-mail: csecseipeti@yahoo.com

<http://orcid.org/0000-0002-4982-2481>

Érkezett: 2018. március 2.

Elfogadva: 2018. április 9

lymphocyte ratio also showed significantly higher value in individuals with both paroxysmal and permanent AF ($p=0.029$).

Conclusions – Plasma level of SDMA could discriminate permanent from paroxysmal AF in the subacute phase of ischemic stroke. In addition, an increased neutrophil-lymphocyte ratio may suggest inflammatory process in the evolution of atrial fibrillation.

Keywords: L-arginine, ischemic stroke, atrial fibrillation

90,9%-os szenzitivitással és 77,1%-os specificitással megkülönbözteti a permanens PF-et a sinusritmustól, illetve a paroxysmalis PF-től. A neutrophyl-lymphocyta arány szignifikánsan magasabb értéket mutatott mind a paroxysmalis, mind a permanens PF-ben ($p = 0,029$).

Következtetések – Az ischaemiás stroke szubakut fázisában az SDMA plazmaszintje alapján megkülönböztethető a paroxysmalis PF a permanens PF-től. Ezenkívül a megnövekedett neutrophyl-lymphocyta arány a gyulladásos folyamat szerepére világíthat rá a pitvarfibrilláció kialakulásában, fenntartásában.

Kulcsszavak: L-arginin, ischaemiás stroke, pitvari fibrilláció

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia diagnosed in clinical practice¹.

According to a recent research project, the number of adults age 55 years and over with AF will more than double in the European Union by 2060². Screening for silent atrial fibrillation emerges as an important opportunity to prevent atrial fibrillation associated complications³. Cardiac embolism causes more severe strokes than other ischemic stroke subtypes⁴ and AF-related strokes result in more impairments (modified Rankin scale), more dependency (Barthel Index), and higher mortality^{5, 6}. Structural abnormalities reported in patients with AF are the following: extracellular matrix alterations (fibrosis, inflammatory changes, amyloid deposits), myocyte alterations (necrosis, apoptosis), microvascular changes and endocardial remodelling⁷.

Several studies have demonstrated that a beat-to-beat variation in the blood flow, which occurs in patients with AF, adversely affects the endothelial function by modulating the production of vasoactive substances produced by endothelial cells⁸. Myocardial blood flow alterations caused by decreased generation of nitric oxide (NO) causes endothelial dysfunction⁹. Nitric oxide (NO) plays a role in maintaining vascular integrity¹⁰. NO is synthesized by the oxidation of L-arginine, which can be inhibited by ADMA; SDMA competes with arginine uptake and antagonizes the effects of L-arginine¹¹.

ADMA and SDMA, were first isolated from human urine in 1970¹².

Elevated level of plasma ADMA contribute to the development of vascular injury and increased cardiac oxidative stress¹³. A study demonstrated that systemic ADMA levels were increased in patients with AF compared to sinus rhythm (SR) and after successful cardioversion, ADMA declined to normal levels suggesting that the higher ADMA levels are a consequence of AF¹⁴. Evidences sug-

gested that the persistent form of AF may independently contribute to endothelial dysfunction¹⁵. Moreover, endothelial dysfunction is reversible in patients with AF after sinus rhythm restoration with cardioversion or catheter ablation^{15–17}.

Emerging clinical and experimental evidences indicate that ADMA and SDMA are involved in the pathophysiology of endothelial dysfunction, atherosclerosis, oxidative stress, inflammation and apoptosis¹⁸. All of these pathological processes play pivotal role in the development of AF. Therefore, we aimed to explore the absolute concentration of L-arginine, ADMA, SDMA as well as their ratios in patients with different types of AF or sinus rhythm and analyze the relationship among the L-arginine pathway metabolites and clinical variables in the subacute phase of acute ischemic stroke.

Materials and methods

The study was approved by the Local Ethics Committee of the University of Pécs. An informed consent was obtained from each patient.

SUBJECTS

A total of 46 patients with acute ischemic stroke and 10 healthy subjects were enrolled into this prospective study after admission to hospital, between January 2015 and April 2016, at the Department of Neurology, University of Pécs, Hungary. Exclusion criteria were primer intracranial haemorrhage, refusing to participate in the study, any known immunological disturbances and chronic renal failure (estimated glomerular filtration rate, eGFR <50 and/or creatinine >120 $\mu\text{mol/l}$ at two distinct measurements). Ischemic stroke was defined as an acute focal neurological deficit with cranial compu-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of stroke patients according to rhythm groups

	sinus rhythm (n=18)	paroxysmal AF (n=17)	permanent AF (n=11)	p-value
Age (y)	60±7	72±5	70±6	0.000
Female (%)	5 (11)	10 (59)	3 (27)	0.807
BMI (kg/m ²)	27±3	29±3	29±5	0.078
Current smoker (%)	10 (56)	4 (24)	7 (64)	0.935
Hypertension (%)	16 (89)	15 (88)	10 (91)	0.897
Diabetes (%)	4 (22)	3 (18)	3 (27)	0.845
Severe stroke (%)	5 (28)	2 (12)	4 (36)	0.892
Moderate stroke (%)	10 (56)	13 (76)	5 (45)	0.523
mRS score at follow-up	2±1.9	1.8±2	2.7±2.1	0.440
History of IHD (%)	2 (11)	4 (27)	6 (55)	0.042
Anticoagulant therapy (%)	1 (6)	11 (65)	10 (91)	0.000
CHA2DS2-VASc score	2.5 (2-3)	5 (5-6)	6 (5-7)	0.000
CRP (mg/L)	3.75 (3-8)	4.7 (2-17)	6 (2-25)	0.174
Creatinine (mmol/L)	71±12	80±20	85±34	0.165
WBC (G/L)	9.1±2	8.4±4	10±3	0.942
LDL (mmol/L)	2.62±0.95	2.82±1.5	2.32±0.7	0.498
HDL (mmol/L)	1.48±0.4	1.4±0.4	1.2±0.4	0.066
Cholesterin (mmol/L)	5±1.3	4.9±1.5	4±1.1	0.073
NLR	2.7±1.5	3.8±3	4.8±3.1	0.029
MPV	8±1.1	8.1±0.9	9±2	0.218
LVESD (mm)	31±2	30±3	36±10	0.432
LVEDV (mm)	49±3	48±4	50±8	0.716
EF (%)	59±6	60±5	52±9	0.051
Left atrial area (cm ²)	19±3.1	22.5±3.6	24.4±4.7	0.000

Severe stroke: NIHSS 2-9 on admission, moderate stroke: NIHSS >9 on admission; CHA2DS2-VASc score: congestive heart failure, hypertension, age 75 years (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65 to 74 years, sex category (female); IHD: ischemic heart disease; BMI: body mass index; WBC: white blood cells; CRP: C-reactive protein; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; MPV: mean platelet volume; LVESD: left ventricular end systolic diameter; LVEDV: left ventricular end diastolic volume; EF: ejection fraction. Variables are expressed as absolute numbers and percentage and continuous variables as mean ± SD or median and interquartile range (25th - 75th percentiles).

ted tomography (CCT) evidence of infarction. Neuroimaging was performed by Siemens SOMATOM Definition 64 Slice CT Scanner on admission. To define the size of infarct, we dichotomized Alberta stroke program early CT scores (ASPECTS)¹³: larger area involved: 0–7 or smaller area involved: 8–10 scores.

The severity of stroke was measured by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission. NIHSS 0-1 was considered as mild stroke, 2-8 as moderate stroke and 9 as a severe stroke. Clinical data recorded from all patients included demographic characteristics, smoking status, stroke risk factors such as hypertension, diabetes, serum lipid parameters and creatinine on admission. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a novel systemic inflammatory marker and a prognostic indicator of cardiovascular disease was calculated using data obtained from the complete blood count differential analysis. Severity of stroke was measured by the NIHSS on admission and 24 hours later. NIHSS on discharge and modified

Rankin Scale (mRS) at 6 months after stroke were used as outcome measures.

ATRIAL FIBRILLATION

The patients were divided into three groups based on diagnoses of either sinus rhythm, paroxysmal AF or permanent AF, which were made according to the relevant ESC guideline⁷. All patients in the control group had sinus rhythm.

To clearly define the type of rhythm in each patient, an inpatient and outpatient screening methods were followed, based on the recommendation of the AHA/ASA joint statement of stroke prevention¹⁹. Patients with documented long-standing persistent (lasting longer than 1 year) AF were defined as permanent AF group. Paroxysmal AF group consisted of two category: 1. Every patient who presents with AF for the first time but during hospitalization proved to be self-terminated (within 48 h) was considered paroxysmal AF. 2. Previously documented self-terminating AF with admission sinus rhythm was

also considered paroxysmal AF. Patients with admission sinus rhythm and with no evidence of AF on inpatient and outpatient screening methods (continuous ECG monitoring for 24 hours or Holter ECG, Nihon Kohden Cardiofax GEM ECG-9022K) consisted sinus rhythm group. At follow-up visit after 6 months, a 12-lead ECG was recorded to document the rhythm and rate, and to investigate disease progression. All patients underwent transthoracic echocardiography (General Electric Vivid E9) during hospital stay, performed by skilled and trained cardiologist to record atrial parameters, evidence of heart failure and any relevant structural heart data.

BLOOD COLLECTION

Plasma samples were drawn from the patients 24 hours after stroke onset. Venous blood samples from 10 healthy controls and 46 patients were collected at hospitalization. The samples were immediately centrifuged at 3000/min for 15 minutes. The supernatant was stored at -80°C until analysis. Concentration of L-arginine, ADMA, and SDMA were measured in the plasma by high-performance liquid chromatography as described previously²⁰.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 20.0 (IBM, 35 Armonk, NY, USA). Categorical data were summarized by means of absolute and relative frequencies (counts and percentages). Quantitative data were presented as mean and 95% confidence interval, as well as mean \pm SD. The distribution of values was assessed by using the Shapiro-Wilk test. Non-normally distributed data are presented as median and interquartile range. Due to normally distributed data, parametric methods (chi-square test for categorical data, Student-*t* test for continuous data) were used for demographic and clinical data. Comparison of the variables between the subgroups was performed by using the Kruskal-Wallis test, because these parameters do not follow the normal distribution.

Correlation analysis was performed calculating Spearman's correlation coefficient (*r*). A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Forty-six patients (mean age 66.8 ± 8.4 , male 57%, female 43%) were prospectively enrolled within 24 hours after onset of ischemic stroke. In

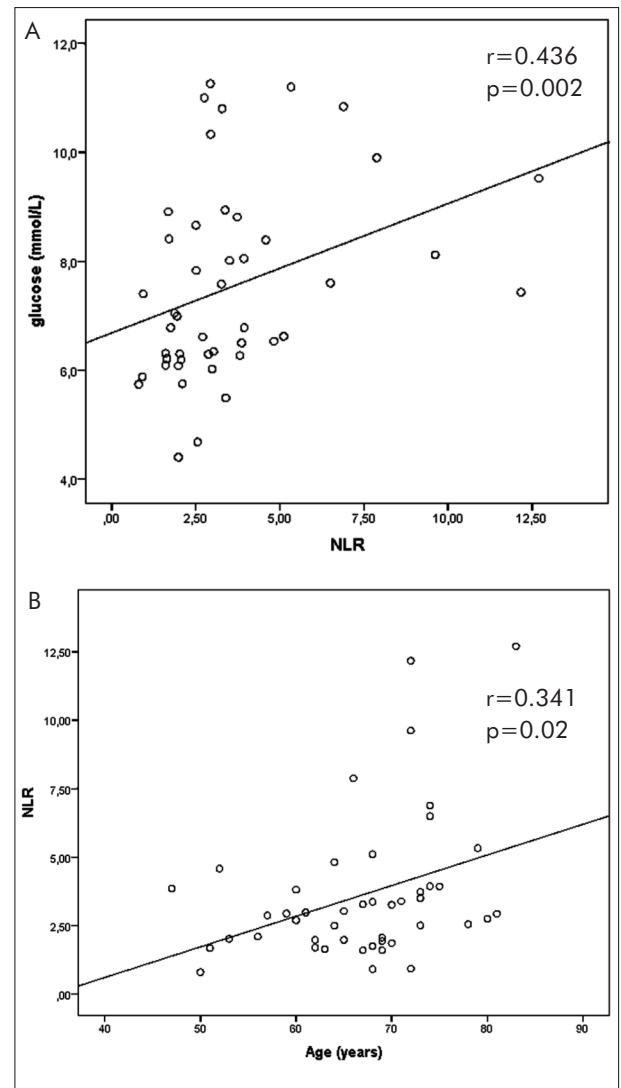


Figure 1. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and serum glucose level 24 hours after stroke onset (A). Correlation of NLR and age (B). Data are presented as mean and 95% confidence interval.

the total study population, 46% of the patients were smokers, 89% had hypertension, 30% had a previous ischaemic heart disease or MI and 22% had diabetes.

Demographics, risk factors, biomarkers are summarized by rhythm status in **Table 1**. Individuals with either paroxysmal or permanent AF were about 10 years older and had a higher CHA₂DS₂-VASc score than those with sinus rhythm. Patients with any type of AF tended to have higher level of creatinine on admission, as well as a larger left atrial diameter ($p<0.001$). NLR also showed a significant higher value in individuals with both paroxysmal and permanent AF ($p=0.029$). In the total study population, serum glu-

Table 2. Plasma concentration of L-arginine pathway metabolites and ratios in different type of atrial fibrillation and sinus rhythm

	Permanent (n=11)	Sinus (n=18)	p-value
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.89 (0.9-1.4)	0.75 (0.5-1.5)	NS
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.9 (0.7-1.2)	0.54 (0.5-0.6)	<0.001
L-arginine ($\mu\text{mol/l}$)	62 (50-75)	61.9 (50-88)	NS
L-arginine/ADMA	60 (47-72)	80 (66-112)	NS
L-arginine/SDMA	78 (54-88)	129 (96-158)	<0.031
	permanent (n=11)	paroxysmal (n=17)	
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.89 (0.9-1.4)	0.57 (0.5-0.7)	<0.001
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.9 (0.7-1.2)	0.52 (0.5-0.7)	<0.002
L-arginine ($\mu\text{mol/l}$)	62 (50-75)	43 (37-59)	NS
L-arginine/ADMA	60 (47-72)	74 (53-148)	NS
L-arginine/SDMA	78 (54-88)	84 (64-111)	NS
	paroxysmal (n=17)	sinus (n=18)	
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.57 (0.5-0.7)	0.75 (0.5-1.5)	NS
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.52 (0.5-0.7)	0.54 (0.5-0.6)	NS
L-arginine ($\mu\text{mol/l}$)	43 (37-59)	61.9 (50-88)	NS
L-arginine/ADMA	74 (53-148)	80 (66-112)	NS
L-arginine/SDMA	84 (64-111)	129 (96-158)	NS

ADMA: asymmetric dimethylarginine, SDMA: symmetric dimethylarginine, NS: non significant. Data are shown as median (25th–75th percentiles).

cose concentration (0.436; $p=0.002$), age (0.341; $p=0.02$) (**Figure 1**) and antiplatelet therapy (-0.357; $p=0.015$) showed significant associations with NLR on cross-sectional analysis. There were no clinically relevant differences in the left ventricular ejection fraction and in 6-month mRS score between groups.

L-ARGININE METABOLITE LEVELS AT 24 POST-STROKE HOURS IN DIFFERENT AF GROUPS

Plasma ADMA levels were increased in patients with permanent AF compared to healthy controls (median: 0.89, IQR: 0.9-1.4 vs. 0.55, 0.5-0.6, $p<0.001$). Plasma SDMA levels were also showed significant elevation in permanent AF group compared to healthy controls (0.9, 0.7-1.2 vs. 0.58, 0.5-0.6, $p<0.001$).

Concentration of ADMA was significantly higher in the plasma of patients with permanent AF compared with paroxysmal AF (0.894, 0.86-1.37 vs. 0.568, 0.47-0.7, $p<0.001$) (**Figure 2**). Plasma concentration of SDMA was significantly higher in patients with permanent AF compared to either with sinus rhythm or paroxysmal AF (permanent AF: 0.9, 0.71-1.22 vs. sinus rhythm: 0.544, 0.48-0.61 or paroxysmal AF: 0.517, 0.48-0.72, $p<0.001$, $p<0.002$, respectively) (**Figure 3**). Accordingly, L-arginine/SDMA ratio was significantly lower in patients with permanent AF compared to those with

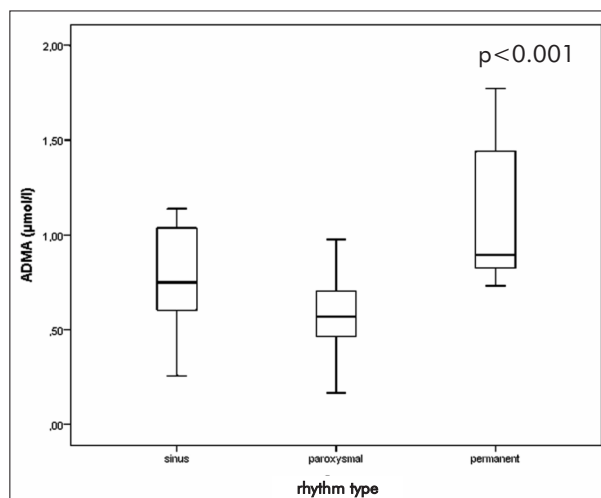


Figure 2. Plasma concentration of ADMA ($\mu\text{mol/l}$) is shown in ischemic stroke patients 24 hours after admission with sinus rhythm, paroxysmal atrial fibrillation (AF) or permanent AF. Data are presented as mean and 95% confidence interval.

sinus rhythm (permanent AF: 78, 54-88 vs sinus rhythm: 129, 96-158, $p<0.031$) (**Table 2**).

Based on a ROC analysis, the cut-off value of SDMA $\geq 0.639 \mu\text{mol/L}$ measured 24 hours after AIS could discriminate permanent AF from paroxysmal AF or sinus rhythm with a sensitivity of 90.9% and a specificity of 77.1% (Area: 0.894, 95%CI: 0.796-0.991, $p<0.001$) (**Figure 4**).

Table 3. Correlation among clinical datas, biomarker variables and L-arginin pathway metabolites in cross-sectional analysis

Variable	ADMA	SDMA	L-arginine	L-arginine/ ADMA	L-arginine/ SDMA
Age	-0.202	0.006	-0.198	-0.168	-0.242
BMI	0.226	0.187	-0.134	-0.295*	-0.135
creatinine	-0.029	0.169	0.303*	0.299*	0.149
NIHSS	0.130	0.077	-0.266	-0.321*	-0.320*
ASPECT score	-0.095	-0.082	0.058	0.055	0.130
glucose	-0.009	0.141	-0.094	-0.073	-0.199
WBC	0.125	0.073	0.215	0.199	0.221
hsCRP	-0.034	-0.094	-0.136	-0.101	-0.080
NLR	-0.206	0.029	-0.155	0.015	-0.185
MPV	-0.046	-0.115	-0.047	-0.024	-0.059
cholesterine	-0.248	-0.169	0.021	0.189	0.116
LDL	-0.102	-0.165	0.252	0.278	0.340*
HDL	-0.086	-0.156	-0.223	-0.187	-0.121

BMI: body mass index, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, ASPECT: Alberta stroke program early CT score, WBC: white blood cell, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume, LDL: light density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein.

Values are Spearman correlation coefficients. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

DIMETHYLARGININES AND CLINICAL VARIABLES

All L-arginine pathway metabolites, except ADMA were significantly correlated with various factors in univariate analysis (**Table 3**). L-arginine/ADMA ratio associated with clinical variables such as BMI, creatinine, NIHSS. Moreover, L-arginine/SDMA ratio showed association with NIHSS on admission, serum LDL and AF status, whereas serum concentration of SDMA was only correlated with AF status.

Discussion

In this study we evaluated the association between L-arginine pathway metabolites and type of rhythm (sinus vs. AF) at 24 hours after acute ischemic stroke. Moreover, we aimed to explore the relationship between AF status (paroxysmal vs permanent), subclinical inflammation and characteristics of acute ischemic stroke patients. The most important finding in our study was the significantly higher levels of SDMA in permanent AF group compared to either patients with paroxysmal AF or sinus rhythm. These results are to some degree in line with results from the study by *Stamboul K et al.* who found gradually increased level of SDMA across groups of patients characterized by type of

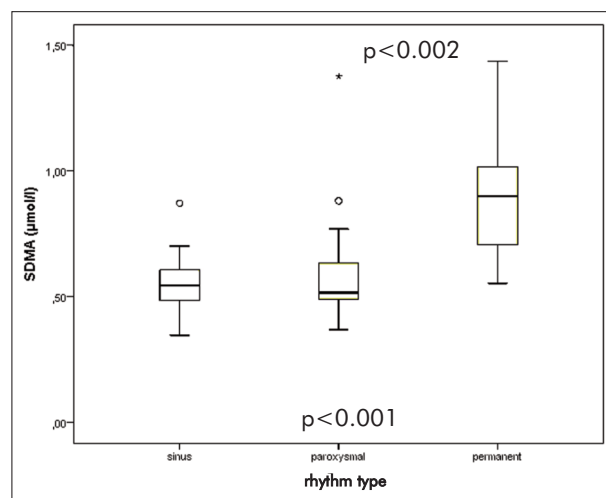


Figure 3. Plasma concentration of SDMA ($\mu\text{mol/l}$) is shown in ischemic stroke patients 24 hours after admission with sinus rhythm, paroxysmal atrial fibrillation (AF) or permanent AF. Data are presented as mean and 95% confidence interval.

AF (no AF, silent AF, symptomatic AF)²¹. In a large cohort higher concentrations were observed in participants with AF for SDMA compared to those with sinus rhythm and SDMA was also positively correlated with left atrial area and p wave duration²². In contrast, only AF status showed significant

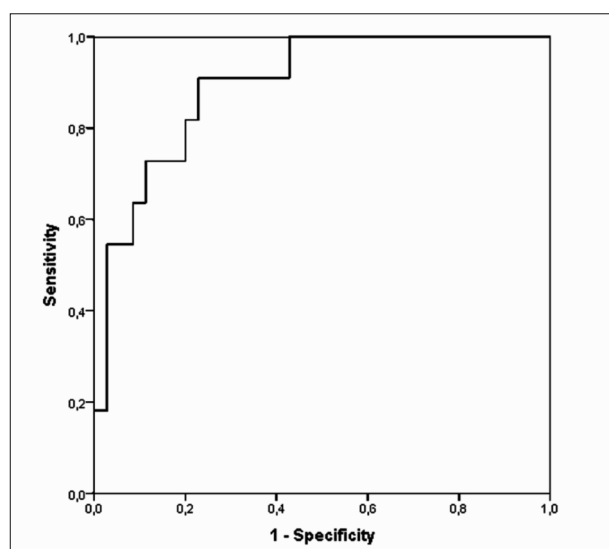


Figure 4. Optimized cut-off value was determined for SDMA using receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. Concentration of SDMA > 0.639 (AUC: 0.894, 95% confidence interval 0.796-0.991; $p < 0.001$) discriminate between permanent AF and paroxysmal AF or sinus rhythm with a 90.9% sensitivity and 77.1% specificity.

association with SDMA in our cohort, but inflammatory markers such as CRP, WBC, infection and outcome measures such as NIHSS, mRS did not. Data from literature emphasized that ADMA and SDMA levels are expected to increase in the state of chronic inflammation and to decrease in the state of acute inflammation^{23, 24}. Marcus et al. demonstrated that serum IL-6 levels were similar in both patients with and without previous AF episodes, but were significantly increased in blood samples taken during AF attack²⁵. Serum TNF- α blood levels were greater in patients with AF compared with those in SR, and in persistent and permanent AF compared with paroxysmal AF²⁶. These data support the concept that chronic AF represents a continuous sub-clinical inflammatory state. In accordance, the significantly higher plasma level of SDMA in our cohort as well as in other studies^{27, 28} also support the role of chronic inflammation in AF.

Increased creatinine level showed significant positive association with L-arginine and L-arginine/ADMA ratio measured after 24 hours on cross-sectional analysis and we also found gradually increased creatinine level at patient with paroxysmal and permanent AF, however it was not significant, only a trend. Several studies have highlighted the increased incidence of AF among those with worsening renal function²⁹. ADMA and baseline creatinine showed significant positive association with progression of non-diabetic kidney diseases³⁰.

There might be a bidirectional relationship between AF and kidney injury and however, it previously known that SDMA levels are closely related to renal function because SDMA is filtered exclusively by the kidney³¹, nevertheless we did not find strong correlation between baseline creatinine and SDMA here. Despite, less than 15% of total ADMA is excreted by the kidneys in a non-metabolized form³², patients with mild to moderate CKD had elevated plasma levels of ADMA compared to individuals without CKD³³.

We found elevated plasma ADMA level in patients with permanent type of AF compared to those with paroxysmal AF. Interestingly, plasma level of ADMA in patient with sinus rhythm was higher (although non-significantly) compared to patients with paroxysmal AF. This unexpected result might be due to other risk factors influencing the circulating ADMA level in our cohort. The number of current smokers are more than double in the sinus rhythm group compared to the paroxysmal AF group and almost the same in the permanent AF group. Staab et al. reported an increased serum concentration of ADMA following exposure to cigarette smoke. They found an increased ADMA concentration in the bronchial epithelial cells in mouse³⁴. Recently, Schnabel et al.³⁵ found a higher ADMA concentration in smokers compared to non-smokers in a population with preexisting CHD. ADMA plasma concentrations are regulated by multiple factors and its concentrations tend to rise under conditions of oxidative stress³⁶, so current smoking status may contribute significantly to elevated ADMA level in this case.

In our study we found a positive association between AF status and NLR value. Various studies evaluated the role of NLR in relation to AF. Nam HJ et al. found that NLR were significantly higher in the AF group of patients than in those with no atrial fibrillation, but NLR in individuals with persistent AF were also higher compared to paroxysmal AF group³⁷. An other study found that the prevalence of AF has a significant and positive association with NLR in both sexes³⁸. The preablation NLR value was found to be one of the strongest and independent predictor of AF recurrence after cryoablation³⁹, however NLR was insufficient to predict recurrence rate after electrical cardioversion in persistent AF patients⁴⁰. A meta-analysis from 2014 showed that baseline NLR and post-NLR was a remarkably consistent and strong predictor of AF⁴¹. Our findings are in accordance with these publications and suggest that both paroxysmal and permanent AF may be related to increased NLR and support the theory that neutrophil accumulation might

participate in atrial remodeling by the release of activated substances and increase the prevalence of AF in stroke population too.

Blood glucose level showed a positive correlation with NLR value in our study. NLR was found to be higher in people with impaired glucose tolerance (IGT), those newly diagnosed with diabetes by OGTT and those previously diagnosed with diabetes compared to individuals with normal glucose tolerance⁴². According to *Sefil et al.* positive correlation was found between HbA_{1c} levels and NLR⁴³. Lymphocyte levels were found to be reduced due to hyperglycaemia and was accompanied by impaired tissue oxygenation during the hyperglycaemic episode⁴⁴. Patients with diabetes mellitus have been suggested to have insufficient proliferation of lymphocytes⁴⁵. Reduction in lymphocyte count and thus elevated NLR, may be related to stress, since cortisol production is increased under stress conditions resulting in a decreased lymphocyte count in the peripheral blood⁴⁶. *Sen N et al.* provided evidence that the NLR was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention⁴⁷. In patients after CABG, AF was strongly associated with peak post-operative blood glucose concentration, independently from diabetes mellitus⁴⁸. According to a recent

meta-analysis, elevated serum HbA_{1c} levels may be associated with an increased risk of AF⁴⁹. Interestingly, in prediabetic patients with impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), atrial conduction times and P wave dispersion, the noninvasive predictors of atrial fibrillation, were longer before the development of overt diabetes⁵⁰.

In summary, we assumed that the persistent subclinical inflammatory state among patients with atrial fibrillation is well established, but if AF a cause or a consequence of inflammation is still remained unclear.

From the viewpoint of clinical practice, the presence of a subclinical inflammatory environment reflected by either ADMA, SDMA, its ratios and NLR are likely to become a novel tool for AF progression monitoring, but their practical value in guiding AF management is not well established.

Our study should be evaluated with some limitations in mind. First, the results are from a single-center experience and should not be generalized to all populations. Low patient number decreased the power of study and precluded detailed multivariate analysis. Because of single measurement of L-arginine pathway metabolites at 24 post-stroke hours, we were not able to explore association between change in concentrations of markers and further AF status here.

REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34(35):2746-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq280>
3. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet* 2017;390(10105):1873-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31072-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31072-3)
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1760>
5. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.2.392>
6. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke* 2005;36:360-6. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000153002.56324.8c>
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010;31(19):2369-429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
8. Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res* 1995;76(4):536-43. <https://doi.org/10.1161/01.RES.76.4.536>
9. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.18.1842>
10. Hasegawa K, Wakino S, Tatematsu S, Yoshioka K, Homma K, Sugano N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2. *Circ Res* 2007;101(2):e2-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.156901>

11. Rochette L, Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Lorgis L, Cottin Y, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? *Pharmacol Ther* 2013;140(3):239-57.
12. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG,NG- and NG,N'-G-dimethyl-arginine, N''-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970;245:5751-8.
13. Habets KL, Huizinga TW, Toes RE. Platelets and autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2013;43:46-57. <https://doi.org/10.1111/eci.12101>
14. Goette A, Hammwöhner M, Bukowska A, Scalera F, Martens-Lobenhoffer J, Dobrev D, et al. The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS. *Int J Cardiol* 2012;154(2):141-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.09.004>
15. Okawa K, Miyoshi T, Tsukuda S, Hara S, Matsuo N, Nishibe N, et al. Differences in endothelial dysfunction induced by paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Insights from restoration of sinus rhythm by catheter ablation. *Int J Cardiol* 2017;244:180-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.038>
16. Skolidis EI, Zacharis EA, Tsetis DK, Pagonidis K, Chlouverakis G, Yarmenitis S, et al. Endothelial cell function during atrial fibrillation and after restoration of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2007;99:1258-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.044>
17. Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, Ishida S, Oketani N, Saihara K, et al. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. *Int J Cardiol* 2013;168:1280-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.006>
18. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)* 2017;9(3). <https://doi.org/10.3390/toxins9030092>
19. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ* 2014; 45:2160-6. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
20. Nonaka S, Tsunoda M, Imai K, et al. High-performance liquid chromatographic assay of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, NG,NG'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A* 2005;1066:41-5. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.01.052>
21. Stamboul K, Lorin J, Lorgis L, Guenancia C, Beer JC, Touzery C, et al. Atrial fibrillation is associated with a marker of endothelial function and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2015;10(7):e0131439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131439>
22. Ramuschkat M, Appelbaum S, Atzler D, Zeller T, Bauer C, Ojeda FM, et al. ADMA, subclinical changes and atrial fibrillation in the general population. *Int J Cardiol* 2016; 203:640-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.102>
23. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. ADMA, subclinical changes and atrial fibrillation in the general population. *Int J Cardiol* 2016; 203:640-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.102>
23. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *J Cardiol* 1999;33(2):105-6.
24. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):490-6.
25. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhwar N, et al. Intra and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7:149-15. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.10.004>
26. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, et al. The role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:438-44. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009>
27. Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb M, et al. Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2012;9:251. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-251>
28. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002;30(9):2091-5. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00023>
29. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH, et al. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016 Sep 27;68(13):1452-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>
30. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Böger SM, Haller H, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(8):2456-61. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005020179>
31. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D, et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2446-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl292>
32. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 46(2):186-202. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.009>
33. Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D, Wagenpfeil S, Heine GH, et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Res Cardiol*. 2017 Nov 3.
34. Staab EB, Weigel J, Xiao F, Madayiputhiya N, Wyatt TA, Wells SM. Asymmetric dimethyl-arginine metabolism in a murine model of cigarette smoke-mediated lung inflammation. *J Immunotoxicol* 2015;12(3):273-82. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.961619>
35. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupperecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:e53-9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000181286.44222.61>
36. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler* 2003;4(Suppl):41-51. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(03)00033-3)
37. Nam JH, Park KH, Lee JH, Lee CH, Son JW, Kim U, et al. Discordant relationships between systemic inflammatory markers and burden of oxidative stress in patients with atrial fibrillation. *Korean Circ J* 2017;47(5):752-61. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0024>
38. Min K, Kwon S, Cho SY, Choi WJ, Park SU, Jung WS, et al. Atrial fibrillation is strongly associated with the neutrophil to lymphocyte ratio in acute ischemic stroke pati-

- ents: A retrospective study. *J Clin Lab Anal* 2017;31(2).
<https://doi.org/10.1002/jcla.22041>
39. *Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Ahiner L, Kaya EB, Kabakçı G, et al.* Role of preablation neutrophil/lymphocyte ratio on outcomes of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;112(4):513-9.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.015>
 40. *Aribas A, Akilli H, Gul EE, Kayrak M, Demir K, Duman C, et al.* Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence of non-valvular atrial fibrillation after cardioversion. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:123-30.
 41. *Shao Q, Chen K, Rha SW, Lim HE, Li G, Liu T, et al.* Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res* 2015;46(3):199-206.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.03.011>
 42. *Mertoglu C, Gunay M.* Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(Suppl 1):S127-S131.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.021>
 43. *Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al.* Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2014;42(2):581-8.
<https://doi.org/10.1177/0300060513516944>
 44. *Khodabandehlou T, Zhao H, Vimeux M, Aouane F, Le Devehat C, et al.* Haemorheological consequences of hyperglycaemic spike in healthy volunteers and insulin-dependent diabetics. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19 (2):105-14.
 45. *Chang FY, Shaio MF.* Decreased cellmediated immunity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:137-46.
[https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)00168-8](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)00168-8)
 46. *Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA.* Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 1980;17:506-14.
[https://doi.org/10.1016/0090-1229\(80\)90146-4](https://doi.org/10.1016/0090-1229(80)90146-4)
 47. *Sen N, Afsar B, Ozcan F, Buyukkaya E, Isleyen A, Akcay AB, et al.* The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with STElevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis* 2013;228:203-10.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.017>
 48. *Tatsuishi W, Adachi H, Murata M, Tomono J, Okonogi S, Okada S, et al.* Postoperative hyperglycemia and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ J* 2015;79(1):112-8.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0989>
 49. *Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P, Letsas KP, Cheng M, Di F, et al.* Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2017;12(3):e0170955.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170955>
 50. *Gudul NE, Karabag T, Sayin MR, Bayraktaroglu T, Aydin M, et al.* Atrial conduction times and left atrial mechanical functions and their relation with diastolic function in prediabetic patients. *Korean J Intern Med* 2017;32(2):286-94.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2014.380>

INCIDENTAL INTRACRANIAL LIPOMAS: ASSESSMENT OF 163 PATIENTS

Okan TÜRK¹, Can YALDIZ²

¹Department of Neurosurgery, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Neurosurgery, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0089> | www.elitmed.hu

VÉLETLENÜL TALÁLT INTRACRANIALIS LIPOMÁK: 163 BETEG VIZSGÁLATA

Türk O, MD; Yaldız C, MD

Ideggyogy Sz 2019;72(3–4):089–092.

Intracranial lipomas (ILs) are rare congenital lesions which consist 0.1–0.5% of intracranial lesions. They are usually asymptomatic. Our serial of 163 patients is the largest IL serial in literature. Files of the patients who were diagnosed with IL at outpatient clinic of neurosurgery between 2009 and 2018 were screened retrospectively. A total of 163 patients were detected to have been diagnosed with IL according to radiologic findings between 2009 and 2018. Of the patients, 96 were female and 67 were male. Intracranial lipomas are self-limited, slowly growing benign lesions which do not cause a mass effect. We believe that the present study would be a main source due to the currently available insufficient number of studies in literature.

Keywords: intracranial lipoma, magnetic resonance imaging, incidental finding

Az intracranialis lipomák (IL) ritka, veleszületett elváltozások, amelyek az intracranialis elváltozások 0,1–0,5%-át teszik ki. Általában tünetmentesek, körülírt, lassan növekvő, jóindulatú elváltozások, amelyek nem okoznak térfoglaló hatást. A szerzők a 2009 és 2018 között idegsebészeti szakrendelésen megjelent betegek fájlijait retrospektíve elemezték, és 163 esetben képalkotó eljárással igazolt IL-t találtak. A betegek közül 96 nő, 67 férfi volt. A cikkben szereplő 163 beteg a legnagyobb IL-széria az irodalomban és a szerzők úgy vélik, hogy a jelen tanulmány fő forrásként szolgálhat az irodalomban jelenleg rendelkezésre álló elégtelen számú tanulmány mellett.

Kulcsszavak: intracranialis lipoma, MRI, véletlen lelet

Correspondence: Okan TÜRK MD,
Department of Neurosurgery, Istanbul Training and Research Hospital; Istanbul, Turkey 34098.
E-mail: drokanturk@yahoo.com

Érkezett: 2018. augusztus 2. Elfogadva: 2018. szeptember 10.

Intracranial lipomas (ILs) are rare congenital lesions which consist 0.1–0.5% of intracranial lesions. They were first defined by Rokitansky in 1856¹. While ILs are usually asymptomatic, they may cause clinical signs depending on their location. Symptomatic cases may admit with neurologic symptoms like psychomotor retardation, headache, epilepsy and cerebral palsy. The lesions are usually diagnosed incidentally during neurologic imaging examinations. Diagnosis of lipoma may be made with densitometry evaluation on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI)^{1–3}. ILs are most common at midline like pericallosal region and quadrigeminal cistern^{1–4}. Two morphologic types were defined as “tubule-nodular” and “curvi-linear”^{2–4}.

Here in we have presented symptoms on admission, clinical characteristics and magnetic resonance imaging (MRI) characteristics of 163 patients who were diagnosed with IL at our clinic between 2009 and 2018. The present study is the largest serial in the literature. We aimed to serve as a main source for future studies.

Material and method

Files of the patients who were diagnosed with IL at the outpatient clinic of neurosurgery between 2009 and 2018 were screened retrospectively. Data about age, gender, complaint on admission, radio-

logic findings, anatomic locations, size and additional cranial anomalies were analyzed from the files.

Results

A total of 163 patients were detected to have IL among the patients who were admitted to our clinic between 2009 and 2018. Of the patients, 96 (58.9%) were female and 67 (41.1%) were male, mean age was 48.6 ± 17.7 and 45.2 ± 19.3 , respectively. Long term follow of data of 19 (11.7%) patients could be reached. Of these patients, 12 were female and 7 were male, mean duration of follow up was 33 months (11-84 months). No progression was detected in IL of the patients who were followed up.

The most common complaint on admission was headache (n: 110, 67.5%), vertigo and imbalance (n: 25, 15.3%) (Table 1). In Table 1, there is no evidence proven between ILs and symptoms such as headache and ataxia. In other patients, ILs are found incidentally without correlation about clinical conditions.

When patients were evaluated with regard to anatomic location, they were detected to be most commonly located in the quadrigeminal cistern (n: 36, 22.09%) (Table 2). When lipomas were evaluated with regard to size, they were most commonly below 10 mm, multiple locations were detected in 4 patients (Table 3). Additional cranial anomaly was detected when 19 patients were re-evaluated with radiologic examination. Five patients were found to have multiple cranial anomalies (Table 4).

Discussion

Intracranial lipomas (IL) are rare congenital lesions². The vast majority of them are detected incidentally. Exact data cannot be obtained for IL due to insufficient number of studies and because the studies are usually composed of case reports. This study shows the reports of the data of IL patients who were detected during a 10-year period in literature.

Many theories are available about the pathogenesis of IL. Recently, lipomas are considered to be congenital malformations, result from incorrect differentiation of primitive tissue and develop from remnants of ectopic tissues⁵⁻⁹. Intracranial lipomas are almost always located in subarachnoid space as they originate from meninges. Incorrectly differentiated subarachnoid space may lead to cortical dysplasia through hindering development of cortical tissue⁹. Frequent development of callosal and other cerebral hypoplasias are explained through

Table 1. Symptoms of the patients with intracranial lipomas on admission

	N	%
Headache	110	67.48
Vertigo	25	15.34
Incidental finding while head trauma diagnostics	9	5.52
Epilepsy	4	2.45
Syncope	4	2.45
Dementia	3	1.84
Facial paralysis	3	1.84
Speech impairment	3	1.84
Defect of vision	2	1.23
Ataxia	2	1.23
Incidental finding while tumour screening	2	1.23

Table 2. Anatomic distribution of intracranial lipomas

	N	%
Quadrigeminal cistern	36	22.09
Interhemispheric cistern	20	12.27
Corpus callosum and pericallosal region	19	11.66
Lateral ventricle	11	6.75
Supracerebellar cistern	10	6.13
Crista galli	10	6.13
Perimesencephalic cistern	7	4.29
Cerebellopontin angle	7	4.29
Cerebellar vermis and its neighbor	6	3.68
Ambient cistern	6	3.68
Hypothalamus-chiasmatic cistern-suprasellar cistern	5	3.07
Third ventricle	5	3.07
Interpeduncular cistern	4	2.45
Tectum-peritectal region	4	2.45
Silvian aqueduct	2	1.23
Pericerebellar cistern	2	1.23
Temporal lobe and convexity of the temporal lobe.	2	1.23
Prepontine cistern	2	1.23
Cerebellomedullar cistern	1	0.61
Parietal lobe	1	0.61
Pineal region	1	0.61
Fourth ventricle	1	0.61
Silvian cistern	1	0.61
Total	163	

this embryogenesis hypothesis in pathogenesis. The degree of the associated anomaly is related with the location and size of the lipoma. Intracranial lipomas are neither hamartomas nor real neoplasms, they are rather congenital malformations. Lipoma cells do not proliferate and nearly never show a mass effect on the adjacent tissue^{5, 10}.

Table 3. The widest diameter of intracranial lipomas on MRI

Intracranial lipomas on MRI (mm)	N	%
0-10	122	74.48
10-20	34	20.86
20-30	4	2.45
40-50	3	1.84

Table 4. Cranial congenital anomalies which accompany with intracranial lipomas

	N	%
Cavity of septum pellucidum variation	10	6.13
Cavity of septum pellucidum et vergae variation	4	2.45
Corpus callosum hypoplasia-agenesis	5	3.07
Arachnoid cyst	3	1.84
Aqueduct stenosis	1	0.61
Colpocephaly	1	0.61

Despite the absence of a definite data about the gender difference in literature, 58.9% of the cases in our serial were female and 41.1% were male. Although IL is usually asymptomatic, symptom development may take a long time due to slow growing pattern. Anatomic location-related symptoms are seen if present. While patients may have nonspecific symptoms like headache and dizziness, cerebellar ataxia, loss of vision, diplopia, reduced hearing or hearing loss may be seen in cerebellar and corner lipomas, psychomotor retardation or epilepsy may be seen in pericallosal lesions^{2, 11}. Yilmaz et al.⁴, Seidl et al.¹² have reported that patients were mostly diagnosed after the examinations done due to headache and the authors have also reported that none of the symptoms could be attributed to intracranial lipomas. In our study, 110 out of 163 patients (67.48%) were admitted with headache and intracranial mass lesion was considered in pre-diagnosis of no patients.

Yildiz et al. have reported that seizures were present in all of three patients who had mass lesion at Sylvian fissure location and a statistically significant relationship was detected between lipoma location and epilepsy development³. Fuga et al. have reported epilepsy in a patient who had lipoma at pericallosal region¹³. In our serial, one lipoma was detected at Sylvian fissure location, 19 lipomas at callosal and pericallosal regions, and epilepsy was detected in no cases. Kawamata et al. have reported that ILs located at quadrigeminal cistern could lead to obstructive hydrocephaly¹⁴. However obstructive hydro-

cephaly developed in only one out of 36 patients who had IL at quadrigeminal cistern location.

ILs are usually seen at midline, at corpus callosum and quadrigeminal cistern^{2, 4, 12, 15}. However they were also reported at Sylvian fissure, pontocerebellar angle, prepontine cistern, vein of Galen system, inter-hemispheric fissure, cervicomedullar junction and cerebral convexity^{4, 12, 16-19}. In our serial, more than 75% of the cases were located at midline structures, most commonly quadrigeminal cistern (n: 36, 22.1%) followed by interhemispheric fissure (n: 20, 12.27%), corpus callosum and pericallosal region (n: 19, 11.7%), fourth ventricle, Sylvian cistern, pineal region (at least one at each).

Lipomas may emerge as complex like agenesis, hypoplasia or corpus callosum hypertrophy, cortical dysplasia, aneurysms and vascular malformations as they are accepted as congenital malformations^{3, 4, 11, 12, 15-19}. Accompanying anomalies were reported at varying ratios as case series or small series^{11, 19}. Cavum septum pellucidum variation (6.13%), cavum septum et vergae variation (2.45%) were the most common anomalies in our study although an exact concurrency was not reported in literature (Table 4).

No universally accepted method is available for treatment of ILs. Surgical interventions are risky and challenging due to being close to the surrounding vascular and neural structures. In the literature, subtotal resection was suggested in case of drug resistant trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, hydrocephaly, vertigo and nausea¹. However non-surgical approach should be considered first due to the asymptomatic nature and incidental diagnosis of these lesions. In our serial, surgical treatment was suggested in one patient due to obstructive hydrocephaly however it was not performed as the patient did not give consent for the procedure.

IL may be encountered as single or multiple lesions. A standard classification is not present as data are available only from case reports and small series. In our study, 96 (58.90%) lesions were between 0-10 mm, 31 (19.02%) lesions were between 10-50 mm (Table 3).

Conclusion

Intracranial lipomas are benign lesions which grow slowly or stay at the same size, which do not lead to a mass effect. Therefore they are detected incidentally before becoming symptomatic and they were overlooked in clinical practice due to these features, sufficient epidemiologic studies were not performed.

REFERENCES

1. *Borges RS, Brito CC, Carvalho GA, Domingues RC, Gasparetto EL.* Cerebello pontine angle lipomas: Magnetic resonance imaging findings in two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(2B):496-8.
<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300022>
2. *Park YS, Kwon JT, Park US.* Interhemispheric lipoma with agenesis of the corpus callosum. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47(2):148-50.
<https://doi.org/10.3340/jkns.2010.47.2.148>
3. *Yildiz H, Hakyemez B, Koroglu M, Yesildag A, Baykal B.* Intracranial lipomas: Importance of localization. *Neuroradiology* 2006;48(1):1-7.
<https://doi.org/10.1007/s00234-005-0001-z>
4. *Yilmaz MB, Egemen E, Tekiner A.* Lipomas of quadrigeminal cistern: Report of 12 cases with clinic and radiologic features. *Turk Neurosurg* 2015;25(1):16-20.
5. *Truwit CL, Barkovich AJ.* Pathogenesis of intracranial lipoma: an MR study in 42 patients. *Am J Roentgenol* 1990; 155:855-65.
<https://doi.org/10.2214/ajr.155.4.2119122>
6. *Saatci I, Aslan C, Renda Y, Besim A.* Parietal lipoma associated with cortical dysplasia and abnormal vasculature: case report and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1718-21.
7. *Hadecke J, Buchfelder M, Hans-Jürgen T, Schneyer U.* Multiple intracranial lipoma: a case report. *Neurosurg Rev* 1997;20:282-7.
<https://doi.org/10.1007/BF01105901>
8. *Sasaki H, Yoshida K, Wakamoto H, Otani M, Toya S.* Lipomas of the frontal lobe. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:27-31.
[https://doi.org/10.1016/0303-8467\(95\)00073-9](https://doi.org/10.1016/0303-8467(95)00073-9)
9. *Ovalıoğlu AO, Yılmaz I, Öğrenci a, Batçık E, Bilge T.* İntrakranial lipomlar; iki olgu sunumu. *İşli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2012;46(4):217-20.
10. *Barkovich AJ.* Congenital malformations of the brain and skull. In: *Barkovich AJ* (ed) *Pediatric neuroimaging*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 265-6.
11. *Duman O, Goksu E, Akyuz M, Haspolat S, Senol U.* Brain stem lipoma presenting as paroxysmal headache with autonomic features. *Headache* 2004;44:105.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04019.x>
12. *Seidl Z, Vaneckova M, Vitak T.* Intracranial lipomas: A retrospective study. *Neuroradiol J* 2007;20(1):30-6.
<https://doi.org/10.1177/197140090702000104>
13. *Fuga M, Tanaka T, Yamamoto Y, Hasegawa Y, Murayama Y, Takahashi-Fujigasaki J.* Lipoma in the corpus callosum presenting with epileptic seizures associated with expanding perifocal edema: A case report and literature review. *Case Rep Neurol Med* 2015;2015:520208.
<https://doi.org/10.1155/2015/520208>
14. *Kawamata T, Aoki N, Sakai T, Takakura K.* Congenital triventricular hydrocephalus associated with a small lipoma in the quadrigeminal plate cistern. *Childs Nerv Syst* 1995; 11(2):121-3.
<https://doi.org/10.1007/BF00303819>
15. *Jiménez Caballero PE.* Interhemispheric lipoma associated with agenesis of the corpus callosum. *Neurologia* 2012; 27(8):515-7.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.07.008>
16. *Britt PM, Bindal AK, Balko MG, Yeh HS.* Lipoma of the cerebral cortex: Case report. *Acta Neurochir (Wien)* 121 (1-2):88-92.
<https://doi.org/10.1007/BF01405190>
17. *Hayashi T, Shojima K, Yamamoto M, Hashimoto T, Fukuzumi A, Honda E.* Intracranial lipomas-report of six cases. *No To Shinkei* 1983;35(3):257-68.
18. *Suman R, Bushan JV, Chandrashekar K.* Cervico medullary junction lipoma causing transient cerebellar mutism: An uncommon presentation of a rare condition. *Internet Journal of Neurosurgery* 2006;3(2):1-3.
19. *Ventura E, Ormitti F, Crisi G, Sanna M, Bacciu A.* Bilateral cerebello pontine angle lipomas. *Auris Nasus Larynx* 2012;39(1):103-6.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.01.021>



SPINALIS MENINGEOMÁK MŰTÉTI KEZELÉSÉT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK ÉS A SEBÉSZI KEZELÉS HOSSZÚ TÁVÚ EREDMÉNYEI

CZIGLÉCZKI Gábor^{1, 2}, NÉMETH Fanni², BERÉNYI György^{1, 2}, BANCZEROWSKI Péter^{1, 2}

¹Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest
²Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0093> | www.elitmed.hu

PROGNOSTIC FACTORS OF SURGICALLY TREATED SPINAL MENINGEOMAS AND LONG-TERM SURGICAL OUTCOMES

Czigléczi G, MD; Németh F; Berényi Gy, MD;
Banczerowski P, DSc.

Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):093-097.

Bevezetés, célkitűzés – A spinalis meningeomák a spinalis tumorok 25–46%-át alkotják. Kezelésükben a műtéti eltávolítás az elsődlegesen ajánlott kezelési módszer. Irodalmi adatok alapján számos sebészeti kimenetelt befolyásoló tényezőt írtak le (köztük életkor, preoperatív neurológiai státusz, a reszekció mértéke és a szövettani alaptípus/grade). Közleményünk célja, hogy elemezzük sebészeti tapasztalatainkat, a kimenetelt befolyásoló tényezőket és hosszú távú utánkövetési eredményeinket.

Betegek és módszer – 2008–2016 között az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben spinalis meningeomával diagnosztizált és kezelt betegek retrospektív adatbázisát készítettük el. Vizsgáltuk a demográfiai adatokat, a preoperatív neurológiai tüneteket, a diagnosztikai képalkotó eredményeket, a patológiai eredményeket, az alkalmazott kezelési típusokat és a posztoperatív eredményeket. A vizsgálatba bevont összes beteg rendszeres klinikai és radiológiai utánkövetésen esett át.

Eredmények – Adatbázisunkba összesen 153 beteg került, akik mindegyike sebészeti kezelésen esett át. 112 nő és 41 férfi beteget vizsgáltunk. A betegek átlagos életkora 65,5 év volt. A műtétet követő 6. héten történő posztoperatív kontrollvizsgálatok 98,7%-ban a szenzoros és motoros funkciók javulását mutatták. A funkciók javulása a műtét után már közvetlenül észlelhető volt. Mindösszesen két esetben (1,30%) figyeltük meg a preoperatív fennálló panaszok változatlanágát. Recidívát négy esetben (2,61%) tapasztaltunk.

Következtetések – Eredményeink alapján spinalis meningeomák esetében a mielőbbi diagnózis és műtéti eltávolítás ajánlott, ami hatékony és elégséges kezelést tesz lehetővé. Hosszú távú utánkövetési adatok alapján a betegek meghatározó része tartósan tünetmentessé válik, és a betegség recidívájával is csak kevés esetben kell számolni.

Kulcsszavak: spinalis meningeoma, műtéti kezelés, hosszú távú követés, prognózis

Introduction, the aim of article – The spinal meningeomas are one of the most common types of spinal tumors. In the treatment of spinal meningeomas, the surgical removal is the gold standard method. There are many factors that have impacts on surgical outcomes such as age, preoperative neurological condition, the extent of resection and histological grade. The aim of our article is to analyze surgical experiences, prognostic features and long-term surgical outcomes of spinal meningeomas.

Patients and methods – Retrospective database of surgically treated patients with spinal meningeomas between 2008 and 2016 was made in the National Institute of Clinical Neuroscience, Budapest, Hungary. Demographic data, preoperative neurological symptoms, radiological discrepancies, pathological results (histology, grade), types of treatments and postoperative results were examined. All of our patients were followed clinically and radiologically in the postoperative courses.

Results – All of the 153 patients were surgically treated. We have examined 112 women and 41 men. The average age of the patients was 65.5 years. In 98.7% of the cases, the postoperative control examinations (postoperative 6th week) showed a significant improvement in sensorial and motor functions. The neurological improvements were evident right after the surgeries. In 2 cases (1.30%), no changes were observed in the preoperative symptoms. Recurrence was noticed in 4 cases (2.61%).

Conclusion – According to our results, the spinal meningeomas can be sufficiently treated with early diagnosis and total surgical removal. Most of the patients become asymptomatic and the rate of recurrence is quite low.

Keywords: spinal meningeoma, surgical treatment, long-term outcome, prognosis

Levelező szerző (correspondent): Dr. CZIGLÉCZKI Gábor, Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 467-9325, e-mail: gcziglaczki@gmail.com

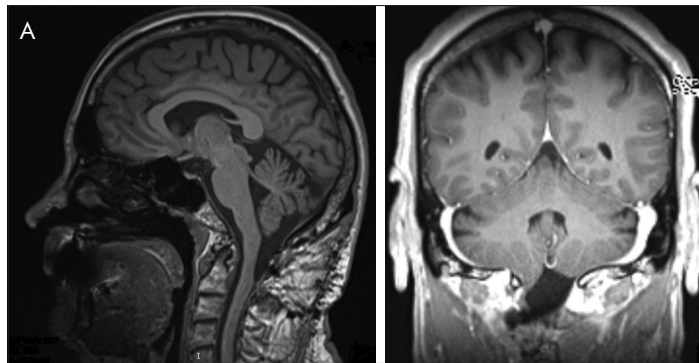
Érkezett: 2017. december 21. Elfogadva: 2018. március 21.

A spinalis meningeomák a spinalis tumo-
rok 25–46%-át alkotják^{1–4}, és a gerinc-
csatornán belül az intraduralis, extramedu-
laris térben helyezkednek el⁵. Leggyakrab-
ban a háti régió érintett (80%), ezt követi a
nyaki régió (15%), végül pedig a lumbalis
régió (5%)⁶. Lassú növekedésük követke-
ztében viszonylag későbbi időpontban okoz-
nak klinikai tüneteket az érintett gerincsza-
kasznak megfelelően. A betegség prognó-
zisa igen kedvező, még preoperatív fenn-
álló súlyosabb neurológiai deficit esetén
is^{3–5, 7–10}. Kezelésükben mind irodalmi ada-
tok, mind saját klinikai tapasztalatok
alapján a műtéti eltávolítás az elsődleges
ajánlott kezelési módszer. Számos olyan
tényezőt írtak le, melyek befolyásolják a
sebészi kezelés kimenetelét, köztük a betegek élet-
kora, a preoperatív neurológiai státusz, a reszekció
mértéke, a szövettani alaptípus (grade) és a betegek
társbetegségei^{8, 11, 12}.

Közleményünk célja, hogy elemezzük sebészi
tapasztalatainkat, a kimenetelt befolyásoló tényező-
ket és hosszú távú utánkövetési eredményeinket.

Betegek és módszer

2008–2016 között az Országos Klinikai Idegtudo-
mányi Intézetben spinalis meningeomával diag-
nosztizált és kezelt betegek retrospektív adatbázisát
készítettük el. Az adatbázisba bekerült összes beteg
esetében preoperatív MR-képalkotás (**1.A és B
ábra**), majd sebészi kezelés történt. Vizsgáltuk a
demográfiai adatokat (nem, életkor), a preoperatív
fennálló panaszokat, a preoperatív neurológiai
státuszt, a diagnosztikai képalkotó eredményeket, a
patológiai eredményeket (szövettan, grade), az al-
kalmazott kezelési típusokat és a posztoperatív
eredményeket. A vizsgálatba bevont összes beteg



2. ábra. Az 1. ábrán bemutatott craniocervicalis átmenetben
elhelyezkedő meningeomával diagnosztizált beteg posztoperatív
sagittalis (A) és coronalis (B) MR-felvételei, a meningeoma
reszekciója teljes

rendszeres klinikai és radiológiai utánkövetésen
esett át. Az első kontrollvizsgálat mindig a poszt-
operatív 12. héten történt, amikor is részletes neuro-
lógiai kivizsgálás történt az esetlegesen fennálló
reziduális neurológiai elváltozások követése céljá-
ból, valamint ezt kiegészítő kontroll-MR-vizsgála-
tok követték a reszekció mértékének megállapítása
céljából (**2.A és B ábra**). A további kontrollvizsgá-
latok félévenként történtek.

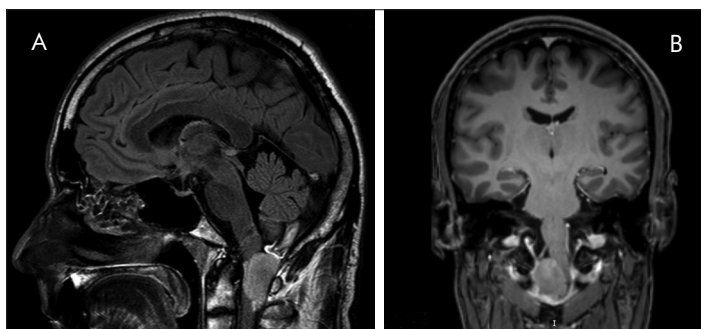
A beteganyag feldolgozása során leíró statisztikai
elemzéseket végeztünk, hogy eredményeinket
számszerűen is be tudjuk mutatni.

Eredmények

DEMOGRÁFIAI ÉS EGYÉB LEÍRÓ STATISZTIKAI EREDMÉNYEK

Adatbázisunkba összesen 153 beteg került, akik
mindegyike sebészi kezelésen esett át. Az összes
beteg esetében posztoperatív, szövettanilag igaz-
olást nyert a spinalis meningeoma. 112 nő- és 41
férfi beteget vizsgáltunk (nemek aránya: 2,73:1),
ami egyértelműen a női nem dominanciáját mutat-
ja. A betegek átlagos életkora 65,5 év, a legfiata-
bb beteg 31, a legidősebb beteg 97 éves volt (élet-
kor medián: 55 év). Az érintett gerincszakasz szem-
pontjából kilenc beteg esetében (5,5%) craniocervi-
calis, 26 beteg esetében (17%) cervicalis, 116 beteg
esetében (76%) thoracalis, míg két esetben (1,5%)
lumbalis érintettség állt fenn (**1. táblázat**).

151 beteg a kialakuló tünetek miatt fordult or-
voshoz, csupán két esetben került a meningeoma
mellékletként felismerésre. A preoperatív fenn-
álló tünetek megoszlása a **2. táblázatban** látható.
A tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása kö-
zött átlagosan eltelt idő 10 hónap volt (tartomány:
1–32 hónap).



1. ábra. Egy craniocervicalis átmenetben elhelyezkedő tér-
foglalással diagnosztizált beteg preoperatív sagittalis (A) és
coronalis (B) MR-felvételei. A posztoperatív szövettani ered-
mény alapján a térfoglalás meningeomának felelt meg

1. táblázat. Spinalis meningeomák előfordulása az érintett gerincszakasz alapján

Érintett gerincszakasz	Százalékos megoszlás (%)	Eset szám
Craniocervicalis	5,7%	9
Cervicalis	17%	26
Thoracalis	76%	116
Lumbalis	1,3%	2
Összesen	100%	153

2. táblázat. A preoperatíván fennálló tünetek megoszlása, az egyes betegek esetében többszörös tünetek is fennálltak (összes beteg: 153 beteg)

Tünetek	Százalékos megoszlás (%)	Esetszám
Tünetmentes	1,3%	2
Fájdalom	97%	148
Végtaggyengeség	93%	142
Járási nehezítettség/ képtelenség	89%	136
Zsibbadás	86%	132
Záróizom-diszfunkció	72%	110

3. táblázat. Spinalis meningeomák műtéti eltávolítása után kialakult szövődmények megoszlása

Szövődmény	Százalékos megoszlás (%)	Esetszám
Liquorcsorgás	5%	8
Transzfúzió a műtéti vérvesztés miatt	2%	3
Fertőzés	0,7%	1

MŰTÉTI KEZELÉS EREDMÉNYEI

A dorsalis elhelyezkedő spinalis meningeomák esetében hátsó paramedian feltárást és hemi-semi laminectomiát végeztünk. A hemi-semi laminectomia során a csontablakot oly módon készítettük, hogy az érintett szinten az alsó csigolya ívének felső részét, valamint a felső csigolya ívének alsó részét fűrtük el, így biztosítva a műtét utáni kedvezőbb gerincstabilitást. A dura középvonali megnyitása és kiöltése után a daganat mátrixát fokozatosan elláttuk, a tumort részleteiben eltávolítottuk, az idegképleteket dekomprimáltuk. Egy eset kivételével az összes esetben teljes eltávolítást végeztünk, amit a kontroll-MR-vizsgálatok is megerősítettek. A posztoperatíván kialakult szövődményeket a **3. táblázat** foglalja össze. Egyik posztoperatív szövődmény következtében sem figyeltünk meg maradandó neurológiai károsodást.

A szövettani eredményeket tekintve, a World Health Organization (WHO) klasszifikáció alapján

a spinalis meningeomák esetében megfigyelt szövettani eredményeket a **4. táblázat** foglalja össze. Adjuváns kemoterápiát egyik esetben sem alkalmaztunk.

A műtét után hat héttel végzett kontrollvizsgálatok a szenzoros és motoros funkciók javulását mutatták 98,7%-ban. A járási nehezítettségben szenvedő betegek 98,5%-a panaszmentessé vált, míg a spinchter diszfunkciós betegekben az incontinentia 100%-ban megszűnt. Mindösszesen két esetben (1,3%) figyeltük meg a preoperatíván fennálló panaszok változatlanóságát.

Recidívát négy esetben (2,6%) figyeltünk meg, ezekből szövettanilag három eset Grade I., egy eset pedig Grade III. meningeoma volt. Az egyik Grade I. meningeoma esetében nem végeztünk reoperációt a beteg tünetmentessége miatt. Két Grade I. meningeoma esetében (1,8%) kétszer is recidíva alakult ki egy éven belül, mindkét esetben reoperációra került sor. A Grade III-as anaplasztikus meningeoma esetében többszöri recidíva jelent meg, minden alkalommal ismételt reoperációkra került sor. Grade II. meningeoma esetében recidívát nem figyeltünk meg.

Megbeszélés

A spinalis meningeomák a meningeomák 1,2%-át alkotják¹³ és főként az 50 évnél idősebb (50–70 év között) életkorban jelentkeznek^{2-4, 7, 12, 13-15}. A betegségre női dominancia jellemző (2:1, nő:férfi)^{7, 8, 16-21}. A női dominancia hátterében hormonális faktorok állhatnak, amit a szövettani vizsgálatok során kimutatható magas számú ösztrogén- és progeszteronreceptorok is bizonyíthatnak²²⁻²⁵. Összefüggést találtak az emlőrák és a meningeomák kialakulása

4. táblázat. Spinalis meningeomák szövettani eredményeinek megoszlása WHO-klasszifikáció alapján

Összes beteg (n = 153)		
Szövettan	Százalékos megoszlás (%)	Esetszám (n)
Grade I.	73,02%	112
Meningiothelialis	89,2%	100
Psammomatosus	5,35%	6
Angiomatosus	2,67%	3
Fibrosus	1,78%	2
Secretorios	0,89%	1
Grade II.	20,26%	31
Atípusos	93,54%	29
Choroid	3,22%	1
Világossejtes	3,22%	1
Grade III.	6,53%	10
Anaplasztikus	100%	10

között, valamint a meningeomák növekedése és a női ciklus változása között is^{26, 27}. A betegeknél jellemzően krónikus progresszív fájdalom, szenzomotoros diszfunkció vagy vegetatív zavar jelentkezik. A fejlett radiológiai technikák (MR-képalkotás, speciális szekvenciák alkalmazása) korai diagnosztikai lehetőségeket biztosítanak, azonban irodalmi adatok alapján így is a diagnózis felállításáig átlagosan 1-2 év telik el, ami főleg a nem specifikus és igen heterogén tüneteknek köszönhető^{3, 4, 7, 14}. Leggyakrabban thoracalisan helyezkednek el (75–83,5%)^{3, 4, 7}, ezt követi a cervicalis (14–27%)^{3, 4, 7}, majd a lumbalis lokalizáció (2–14%).

A műtéti kezelés célja a teljes tumoreltávolítás a neurológiai struktúrák lehető legnagyobb mértékben való megőrzésével. A műtéti technikák fejlődésével, melyek tekintetében döntő jelentőségű volt az operációs mikroszkópok fejlődése, valamint esetenként a pre- és intraoperatív elektrofiziológiai monitorozás, lehetővé vált a meningeomák biztonságos eltávolítása²⁸. A spinalis meningeomák biztonságos eltávolítása a nemzetközi standardoknak megfelelően pre- és intraoperatív elektrofiziológiai monitorizálás hiánya mellett is kivitelezhető, így saját eseteinknél sem alkalmaztunk elektrofiziológiai monitorizálást. Irodalmi adatok alapján a teljes tumoreltávolítás 82–98%-ban vihető véghez^{2, 9, 12, 29, 30}. A mortalitási arány az irodalomban 0–4% közé tehető, a leggyakoribb ok a pulmonalis embólia, stroke, vagy myocardialis infarktus^{3, 4, 7, 14}. A posztoperatív komplikációk között az egyik leggyakoribb a liquorcsorgás előfordulása (0–4%)^{6, 31}. A posztoperatív funkcionális eredmények rendszerint kielégítőek és a betegek a gyors rehabilitáció után hamar vissza tudnak térni korábbi életmódjukhoz^{3, 4, 7, 13, 14}. A betegség kialakulásában fontos szerepe van az életkornak, azonban az idősebb betegek sem mutatnak rosszabb eredményeket a műtét utáni felépülés során⁹. Annak ellenére, hogy a műtéti

eltávolítás a meningeomák esetén a leggyakrabban választott, biztonságos eljárás, főleg recidív meningeomák esetében a sugársebészeti kezelés is megoldást nyújthat^{5, 32}. A spinalis meningeomák recidívja irodalmi adatok alapján 1,3–40,3%-ban fordul elő^{2, 3, 7}.

Saját eredményeink az irodalmi adatokkal összehangban vannak. Betegeink átlagéletkora 65,5 év volt, azonban saját populációnkban magasabb nő:férfi arányt (2,73:1) figyeltünk meg. Összhangban az emlődagánat és a hormonális faktorok, valamint a spinalis meningeomák között megfigyelt összefüggéssel, hét (6,25%) esetben szerepelt emlődagánat az anamnézisben és egy esetben a műtétet halasztani kellett a beteg várandóssága miatt. A diagnózis felállításáig eseteinkben is viszonylag hosszabb idő, átlagosan 10 hónap telt el. A sebészeti kezelés során 99,3%-ban (152 esetben) teljes tumoreltávolítás, 0,6%-ban (egy esetben) szubtotális reszekció történt. Betegeink neurológiai javulása egy éven belül teljes volt 98,7%-ban, mindösszesen két beteg (1,3%) számolt be a panaszok változatlanúságáról a műtétet követő években. A leggyakoribb posztoperatív komplikáció a liquorcsorgás volt (5%). Recidívát mindösszesen eseteink 2,6%-ában figyeltünk meg.

Következtetés

Eredményeink alapján spinalis meningeomák esetében a mielőbbi diagnózis és műtéti eltávolítás ajánlott, ami hatékony és elégséges kezelést tesz lehetővé. Hosszú távú utánkövetési adatok alapján a betegek jelentős része tartósan tünetmentessé válik és a betegség recidívájával is csak kis százalékban kell számolni.

ÉRDEKELTSÉGEK

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. Helseth A, Mork J. Primary intraspinal neoplama in Norway, 1955-1986 population-based survey of 467 patients. *J Neurosurg* 1989;71:842-5. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.6.0842>
2. Gazen F, Kahraman S, Canakci Z, et al. Review of 36 cases of spinalcord meningioma. *Spine* 2000;25:727-31. <https://doi.org/10.1097/00007632-200003150-00013>
3. King AT, Sharr MM, Gullan RW, et al. Spinal meningioma: a 20 year review. *Br. J Neurosurg* 1998;12:521-6. <https://doi.org/10.1080/02688699844367>
4. Klekamp J, Samii M. Surgical results for spinal meningioma. *Surg Neurol* 1999;52:552-62. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(99\)00153-6](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(99)00153-6)
5. Gottfried ON, Gluf W. Spinal meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003;14(6):1-7.
6. Gottfried ON, Gluf W, Quinones-Hinojosa A, Kan P, Schmidt MH, et al. Spinal meningiomas: surgical management and outcome. *Neurosurg Focus* 2003;14(6):1-7. <https://doi.org/10.3171/foc.2003.15.2.4> <https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.6.2>
7. Levy WJ Jr, Bay J, Dohn D. Spinal cord meningioma. *J Neurosurg* 1982;57:804-12. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0804>
8. Yoon SH, Chung CK, et al. Surgical outcome of spinal canal meningiomas. *J Korean Neurosurg Soc* 2007;42(4):300-4. <https://doi.org/10.3340/jkns.2007.42.4.300>
9. Morandi X, Haegelen C, et al. Results in the operative treatment of elderly patients with spinal meningiomas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(19):2191-4. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000141173.79572.40>

10. Albanese V, Platania N. Spinal intradural extramedullary tumors. *J Neurosurg Sci* 2002;16:18-24.
11. Haegelen C, Morandi X, Riffaud L, Amlashi SF, Leray E, Brassier G. Results of spinal meningioma surgery in patients with severe preoperative neurological deficits. *Eur Spine J* 2005;14:440-4.
<https://doi.org/10.1007/s00586-004-0809-y>
12. Dagain A, Dulou R, et al. Extradural spinal meningioma: case report. *Neurochirurgie* 2009;55(6):565-8.
13. Solero CL, Fornari M, et al. Spinal meningiomas: review of 174 operated cases. *Neurosurgery* 1989;25(2):153-60.
<https://doi.org/10.1097/00006123-198908000-00001>
<https://doi.org/10.1227/00006123-198908000-00001>
14. Roux FX, Nataf F, Pinaudeau M, et al. Intraspinal meningiomas, review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol* 1996;46:458-64.
15. Albanese V, Platania N. Spinal intradural extramedullary tumors. *J Neurosurg Sci* 2002;16:18-24.
16. Cohen-Gadol AA, Zikel OM, Koch CA, Scheithauer BW, Krauss WE. Spinal meningiomas in patients younger than 50 years of age: a 21-year experience. *J Neurosurg* 2003;98:258-63.
<https://doi.org/10.3171/spi.2003.98.3.0258>
17. Misra SN, Morgan HW. Avoidance of structural pitfalls in spinal meningioma resection. *Neurosurg Focus* 2003;14(6):e1.
<https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.6.1>
<https://doi.org/10.3171/foc.2003.15.3.13>
<https://doi.org/10.3171/foc.2003.15.4.5>
<https://doi.org/10.3171/foc.2003.14.1.5>
18. Sacko O, Rabarijaona M, et al. Spinal meningioma surgery after 75 years of age. *Neurochirurgie* 2008;54(4):512-6.
<https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.059>
19. Sandalcioglu IE, Hunold A, et al. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J* 2008;17(8):1035-41.
<https://doi.org/10.1007/s00586-008-0685-y>
20. Li X, Zhao J. Intracranial meningiomas of childhood and adolescence: report of 34 cases with follow-up. *Childs Nerv Syst* 2009;25:1411-7.
<https://doi.org/10.1007/s00381-009-0949-9>
21. Menon G, Nair S, Sudhir J, Rao BR, Mathew A, Bahuleyan B. Childhood and adolescent meningiomas: a report of 38 cases and review of literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:239-44.
<https://doi.org/10.1007/s00701-009-0206-8>
22. Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer* 2007;110:471-6.
<https://doi.org/10.1002/cncr.22783>
23. Vadivelu S, Sharer L, Schulder M. Regression of multiple intracranial meningiomas after cessation of long-term progesterone agonist therapy. *J Neurosurg* 2010;112:920-4.
<https://doi.org/10.3171/2009.8.JNS09201>
24. Bethke L, Murray A, Webb E, Schoemaker M, Muir K, McKinney P, et al. Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:270-6.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djn004>
25. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer* 2002;94:1626-35.
<https://doi.org/10.1002/cncr.10410>
26. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E2.
<https://doi.org/10.3171/FOC-07/10/E2>
27. Wigertz A, Lonn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2663-70.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0406>
28. Sandalcioglu IE, Hunold A, et al. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients. *Eur Spine J* 2008;17(8):1035-41.
<https://doi.org/10.1007/s00586-008-0685-y>
29. Schaller B. Spinal meningioma: relationship between histological subtypes and surgical outcome? *J Neurooncol* 2005;75(2):157-61.
<https://doi.org/10.1007/s11060-005-1469-4>
30. Gezen F, Kahraman S, et al. Review of 36 cases of spinal cord meningioma. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(6):727-31.
<https://doi.org/10.1097/00007632-200003150-00013>
31. Setzer M, Vatter H, Marquardt G, Seifert V, Vrionis FD. Management of spinal meningiomas: surgical results and a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2007;23.
<https://doi.org/10.3171/FOC-07/10/E14>
32. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1555-63.
<https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1555>

EEG-BASED CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES WITH AND WITHOUT GENERALIZATION

Johanna DÖMÖTÖR¹, Béla CLEMENS¹, Miklós EMRI², Szilvia PUSKÁS¹, István FEKETE³

¹University of Debrecen, Kenézy Gyula University Hospital, Department of Neurology, Debrecen

²University of Debrecen, Department of Medical Imaging, Debrecen

³University of Debrecen, Medical Center, Department of Neurology, Debrecen



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0099> | www.elitmed.hu

KÉRGİ TERÜLETEK KÖZTI KAPCSOLTSÁG ÉS MÁSODLAGOS GENERALIZÁCIÓRA VALÓ HAJLAM

Dömötör J, MD; Clemens B, MD, PhD; Emri M, PhD; Puskás Sz, MD, PhD; Fekete I, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):099-109.

Objective – to investigate the neurophysiological basis of secondary generalization of partial epileptic seizures.

Patients and methods – inter-ictal, resting-state EEG functional connectivity (EEGfC) was evaluated and compared: patients with exclusively simple partial seizures (sp group) were compared to patients with simple partial and secondary generalized seizures (spsg group); patients with exclusively complex partial seizures (cp group) were compared to patients with cp and secondary generalized seizures (cpsg group); the collapsed sp+cp group (spcp) was compared to those who had exclusively secondary generalized seizures (sg group).

EEGfC was computed from 21-channel waking EEG. 3 minutes of waking EEG background activity was analyzed by the LORETA Source Correlation (LSC) software. Current source density time series were computed for 23 pre-defined cortical regions (ROI) in each hemisphere, for the 1-25 Hz very narrow bands (1 Hz bandwidth). Thereafter Pearson correlation coefficients were calculated between all pairs of ROI time series in the same hemisphere. Z-scored correlation coefficients were compared at the group level (t-tests and correction for multiple comparisons by local false discovery rate, FDR).

Results – Statistically significant (corrected $p < 0.05$) EEGfC differences emerged at specific frequencies (spsg > sg; cpsg > cp), and at many frequencies (sg > spcp). The findings indicated increased coupling between motor cortices and several non-motor areas in patients with partial and sg seizures as compared to patients with partial seizures and no sg seizures. Further findings suggested increased coupling between medial parietal-occipital areas (structural core of the cortex) and lateral hemispheric areas.

Conclusion – increased inter-ictal EEGfC is associated with habitual occurrence of secondary generalized seizures.

Cél – A másodlagos generalizáció ideglettani alapjának vizsgálata parciális rohamokban.

Betegek és módszerek – Adatbázisunkból 131 parciális epilepsziás beteget gyűjtöttünk ki, akikből a rohamspektrum alapján hat betegcsoportot képeztünk: kizárólag egyszerű parciális rohamok (sp), kizárólag komplex parciális rohamok (cp), sp és cp betegek összevont csoportja (spcp), egyszerű parciális rohamok generalizációval és a nélkül (spsg), komplex parciális rohamok generalizációval és a nélkül (cpsg), kizárólag másodlagosan generalizált rohamok (sg).

A 21 csatornás, éber-relaxált állapotban elvezetett interictalis EEG háttértevékenységből betegenként összesen 3 percet elemeztünk a LORETA Source Correlation szoftverrel. Félteként 23 agykérgi régió (ROI) egymás közötti korrelációját vizsgáltuk (EEG funkcionális konnektivitás, EEGfC) a jobb és bal féltekén belül, 1–25 Hz között 1 Hz szélességű frekvenciasávokban. A Pearson-korrelációs koefficienseket életkorra korrigáltuk és Z-transzformáltuk. A csoportokat t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A statisztikailag szignifikáns (korrigált $p < 0.05$) EEGfC-értékekből előálló hálózati mintákat elemeztük.

Eredmények – Nagyobb EEGfC-értékekből származó túlkapcsoltság jelentkezett specifikus frekvenciákon (spsg > sg; cpsg > cp) és számos frekvencián (sg > spcp). Az eredmények a motoros és több, nem motoros kérgi terület közti túlkapcsoltságot tükrözik a betegekben, akiknek másodlagosan generalizálódó rohamai vannak.

Túlkapcsoltság igazolódott a medialis parietooccipitalis régiók és a féltekék laterális részei között is.

Következtetés – Az interictalis állapotban mért hálózati túlkapcsoltság összefügg a másodlagos generalizációra való hajlammal.

Keywords: epilepsy, partial seizures, secondary generalization, EEG functional connectivity

Kulcsszavak: epilepszia, parciális rohamok, másodlagos generalizáció, EEG funkcionális konnektivitás

Correspondent: Szilvia PUSKÁS MD, PhD;

University of Debrecen, Kenézy Gyula University Hospital, Department of Neurology;
4031 Debrecen, Bartók Béla út 3. Telephone: (06-52) 511-792, fax: (06-52) 511-729.

E-mail: szilvia.puskas@yahoo.com <http://orcid.org/0000-0001-8471-1288>

Érkezett: 2017. december 8. Elfogadva: 2018. március 3.

Classification of epileptic seizures is based on ictal symptoms, ictal and inter-ictal EEG findings¹. However, seizure types specified in the classification also indicate the brain volume that is involved in ictal epileptic activity. Simple partial (sp) seizures result from epileptic activation of a circumscribed cortical area in one hemisphere. Sp seizures run without alteration of consciousness, the patients are aware of the ictal symptoms. Complex partial (cp) seizures have focal onset but ictal activity spreads to the opposite hemisphere and the symptoms, particularly disturbed consciousness, suggest bilateral involvement^{2,3}. Dominant symptoms are disturbance of consciousness, impaired purposeful responsiveness and postictal amnesia. All sorts of focal seizures may evolve to generalized tonic-clonic seizures that are associated with diffuse and severe neurological dysfunction including loss of consciousness, bilateral tonic-clonic convulsion, postictal confusion and amnesia. These seizures are briefly called “secondary generalized” (sg). Contrary to prior notion, ictal electrical activity does not involve the entire brain or entire cortex in sg seizures^{4,5}. Nevertheless sg seizures carry major risk for patients. Seizure-related traumatic injuries and sudden unexpected death are mostly related to sg seizures^{6,7}.

The seizure profile is characteristic and constant in most patients in the long run⁸. Some patients display exclusively or predominantly partial seizures without generalization. Other patients suffer of exclusively sg seizures and still others display partial seizures with and without generalization as well. Constancy of the seizure profile is particularly observable in difficult-to-treat patients with incomplete seizure control. Effectiveness of the major antiepileptic drugs against sg seizures is about the same⁹. Therefore, modification of drug treatment usually does not fundamentally alter the habitual rate of seizures with and without secondary generalization.

These observations suggest that propensity for secondary generalization is an enduring individual trait in partial epilepsy. However, neurophysiological basis of this propensity seems to be hidden at present. Analyses of seizure propagation and secondary generalization did not explain individually dissimilar propensity for sg seizures^{5,10–14}.

Given that axonal connections mediate propagation of the seizure discharge at medium and long distances (that is, a few centimetres to about 16–18 centimetres in the human brain) we postulated that functional connectivity of the cerebral white matter might be related to the propensity for secondary generalization. We tested and confirmed the hypothesis that propensity for secondary general-

ization is related to increased inter-ictal, resting-state, intra-hemispheric EEG functional connectivity (EEGfC).

Patients and methods

PATIENTS AND GROUP CHARACTERISTICS

Investigation was based on “Epi-Stat” epilepsy database developed at Epilepsy Outpatient Service, Department of Neurology, Kenézy Gyula University Hospital, Debrecen, Hungary. The institution is first referral centre for patients with suspected or proven epilepsy who reside in Hajdú-Bihar County, Hungary. In addition, many patients come from the rest of Hungary. The database contains structured clinical data, EEG records and neuroimaging findings of the patients. Results of initial evaluation and all significant data that emerge during follow-up of the patients are pooled in the database. Digitally recorded and stored EEG records from 2006 are retrievable at present. Epi-Stat database therefore supports clinical and EEG research. Research Ethics Committee of Kenézy Gyula University Hospital permitted clinical and EEG studies that were based on already pooled data. Importantly, all clinical, EEG and other data stem from routine evaluation and follow-up of the patients. Diagnostic investigations and treatment have never been indicated, missed or postponed for study purposes. Personal identifiers of the patients were blinded in the present study.

Seizure classification was based on reports of the patients and eye-witness of the seizures in all cases. In addition, patients and their family were encouraged to record home videos with mobile phones or amateur video cameras. Simultaneous video-EEG was carried out in our laboratory in equivocal cases. Patients were asked about changes in the seizure spectrum at all visits during follow-up. We screened the database for patients who fulfilled inclusion criteria as follows: proven partial (focal) epilepsy; age at onset of epilepsy above 6 years; complete initial and follow-up data; more than one year of follow-up; waking EEG recorded between January 2006 and June 2015. Exclusion criteria were: not classifiable seizure type; significant comorbidity and drug treatment that might interfere with clinical evaluation and EEG analysis; heavy drinking and repeated use of illicit substances; EEG recorded in ictal-postictal state and in emergency situations; low voltage records without rhythmic posterior activity; poor quality of the EEG record. Secondary generalized seizures were defined as generalized tonic-clonic activity involving all

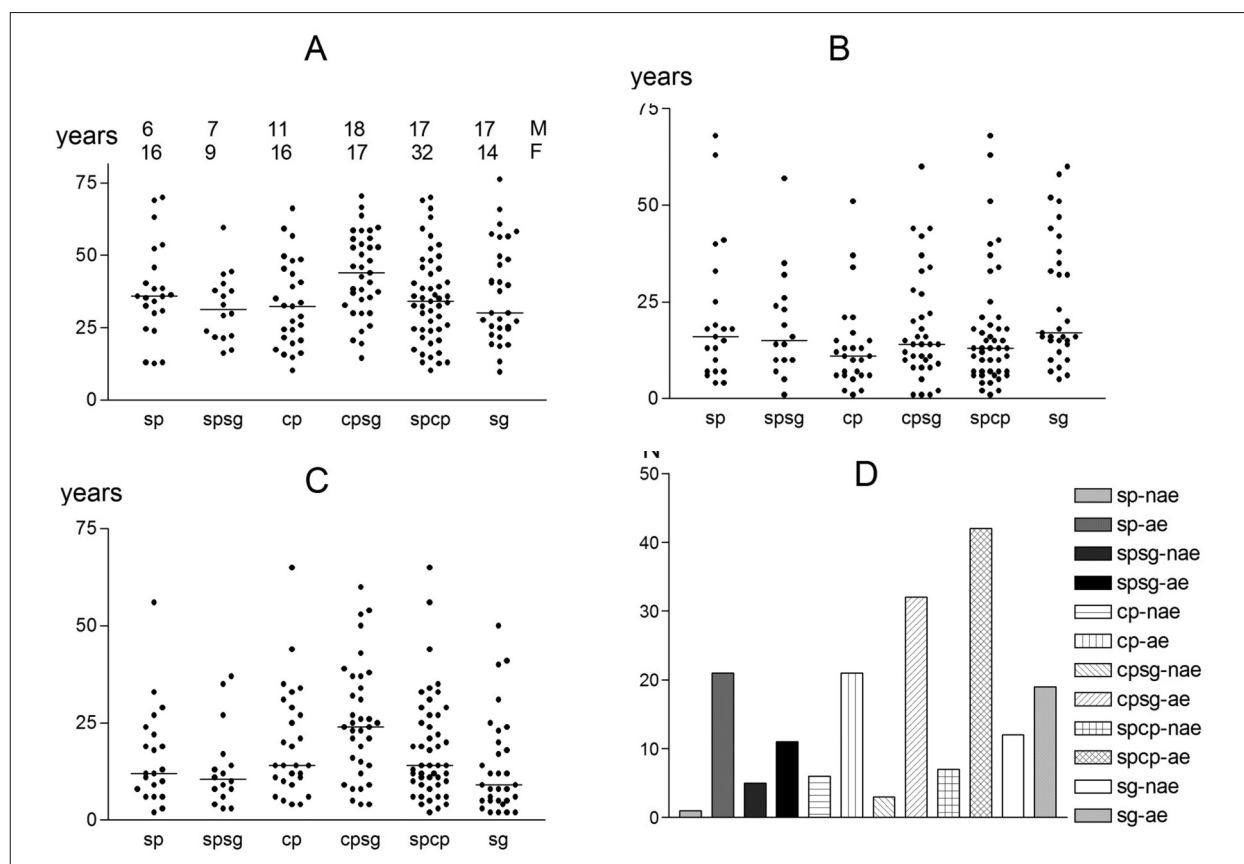


Figure 1. Characteristics of the patient groups. For abbreviation of the groups, see text. In plots **A-C**, each dot represents a patient. Horizontal lines: median values. **A:** age at EEG investigation (years) and sex distribution within the groups. M: males, F: females. **B:** age at onset of epilepsy (years). **C:** duration of the illness (years). **D:** numbers (N) of untreated (nae) and treated (ae) patients in the groups. The order of columns (from left to right) corresponds to the order of abbreviations (top-down)

extremities, preceded by seizure symptom(s) indicating focal onset and / or presence of concordant neurological, EEG and neuroimaging findings caused by focal epileptogenic abnormality. Patients with single or more convulsive seizures and no conclusive evidence of focal origin were diagnosed as “not classifiable” and were not included.

Search resulted in 131 patients who were eligible for analysis. They were sorted into groups as follows: sp = patients with exclusively sp seizures; spsg = patients with sp and sg seizures; cp = patients with exclusively cp seizures; cpsg = patients with cp and sg seizures; spcp = sp and cp patients together; sg = patients with exclusively sg seizures. The sp group included epileptic auras of any sort. Many patients in the sg group showed rapid generalization, frequently not evident to the observer. However, there was convincing evidence of focal onset (seizure semiology, EEG, video, MRI). No generalized epileptiform discharges occurred in these patients. Importantly, classification was based on non-provoked seizures. Single sg seizures pre-

cipitated by extra seizure-provoking factors (for example: drug holiday, sleep deprivation, infection) have not been considered.

Age and sex distribution within the groups were depicted in **Figure 1A**. Distribution of potentially important variables within the groups (age at EEG investigation, age at onset and duration of the illness were demonstrated (**Figure 1B, 1C**) and compared by ANOVA and Bonferroni’s Multiple Comparisons Tests. Age at EEG investigation and age at onset did not show statistically significant differences among the six groups (ANOVA, $p > 0.05$). Duration of the illness differed among the groups (ANOVA $p = 0.007$) but post-hoc tests only showed $p < 0.05$ difference between the cpsg and sg groups. The numbers of treated and untreated patients were demonstrated in **Figure 1D**. Concerning proportion of the untreated and treated patients no statistically significant difference emerged between the sp and spsg groups and between the cp and cpsg groups (Fisher’s Exact test, $p = 0.06$ and 0.16 , respectively). The sg group contained significantly greater per-

Table 1. *Main data of the symptomatic focal epilepsy patients*

Pt. code	Seizure type	Age at EEG	Epileptogenic lesion	Localization	Epileptogenic zone
p005	sp	38.4	tumor	R. parietal	R
p011	sp	35.8	cavernous angioma	L. temporal	L
p020	sp	23.9	unknown	R. occipital demyelination	R
p031	sp	35.3	cortical malformation	L. temporal	L
p072	sp	12.6	cortical malformation	L. parietal	L
p085	sp	13.0	perinatal injury	L. occipital, R. temporo-parietal	unknown
p100	sp	35.9	unknown	R. temporal atrophy	R
p108	sp	70.0	cerebrovascular	RL diffuse cerebral atrophy	L
p115	sp	40.4	cortical malformation	RL. periventricular heterotopia	LR
p133	sp	52.3	tumor	L. frontal	L
p183	sp	53.6	head injury	R. diffuse cerebral atrophy	unknown
p189	sp	63.2	unknown	LR. diffuse cerebral atrophy	unknown
p220	sp	69.0	tumor	L. fronto-central	L
p222	sp	36.3	perinatal injury	LR. diffuse atrophy	unknown
p227	sp	45.8	tumor	L. fronto-central	L
p236	sp	24.6	cerebral inflammatory	LR. multiple demyelination	unknown
p022	cp	24.3	cortical malformation	L. diffuse atrophy	L
p025	cp	20.6	perinatal injury	L. diffuse atrophy	L
p055	cp	28.9	unknown	R. medial temporal sclerosis	R
p057	cp	56.7	unknown	R. temporo-parietal arterio-venous-malformation	R
p068	cp	40.6	unknown	L. temporal lesion, not specified	L
p073	cp	27.3	unknown	L. mesial temporal sclerosis	L
p081	cp	15.7	cortical malformation	R. cortical dysplasia	R
p084	cp	33.6	cortical malformation	LR. frontal, temporal	unknown
p094	cp	39.1	perinatal injury	LR. diffuse cerebral atrophy	unknown
p102	cp	32.6	posterior cerebral ischaemia	LR. occipito-temporal lesion	unknown
p184	cp	48.6	cerebrovascular	LR. ischemic lesions	unknown
p198	cp	49.7	unknown	LR. mesial temporal sclerosis	unknown
p207	cp	66.2	perinatal injury	R. diffuse atrophy	R
p217	cp	48.1	perinatal injury	R. occipital atrophy	unknown
p224	cp	35.1	genetic (Down syndrome)	no MRI abnormality	unknown
p230	cp	59.2	tumor	suprasellar, RL fronto-basal	unknown
p062	sp, sg	16.2	cortical malformation	L. temporal vascular abnormality	L
p077	sp, sg	59.5	tumor	L. parietal	L
p111	sp, sg	32.9	perinatal injury	L. parietal atrophy	unknown
p125	sp, sg	43.5	unknown	L. medial temporal sclerosis	L
p135	sp, sg	37.8	perinatal injury	LR. medial temporal atrophy	unknown
p141	sp, sg	29.8	perinatal injury	LR. diffuse atrophy	unknown
p200	sp, sg	44.4	head injury	R. parietal atrophy	unknown
p231	sp, sg	35.9	tumor	L. parietal	L
p015	cp, sg	42.6	unknown	L. temporal and insular atrophy	L
p016	cp, sg	29.9	cortical malformation	R. central-temporal-parietal	R
p059	cp, sg	37.4	cortical malformation	L. fronto-temporal	unknown
p076	cp, sg	25.6	perinatal injury	LR. diffuse cerebral atrophy	L
p095	cp, sg	37.0	unknown	L. lesion, not specified	unknown
p118	cp, sg	40.6	unknown	L. mesial temporal sclerosis	L
p123	cp, sg	55.6	cerebral inflammatory	R. diffuse atrophy	unknown
p131	cp, sg	35.5	head injury	LR. diffuse atrophy	unknown
p139	cp, sg	63.7	cerebral ischemia	LR. multiple lesions	unknown
p178	cp, sg	52.6	tumor	R. frontal	unknown
p179	cp, sg	70.4	perinatal injury	LR. diffuse cerebral atrophy	unknown
p199	cp, sg	55.9	perinatal injury	LR. diffuse cerebral atrophy	unknown
p201	cp, sg	52.6	unknown	LR. temporal atrophy	unknown
p202	cp, sg	48.1	unknown	LR hippocampal atrophy	unknown

Pt. code	Seizure type	Age at EEG	Epileptogenic lesion	Localization	Epileptogenic zone
p203	cp, sg	58.5	cerebral ischemia	LR multiple lesions	unknown
p205	cp, sg	58.6	unknown	LR. parietal atrophy	L
p215	cp, sg	58.6	unknown	L. fronto-temporal atrophy	unknown
p223	cp, sg	52.8	cerebral ischemia	L. hemispheric atrophy	unknown
p225	cp, sg	53.8	unknown	LR. mesial temporal sclerosis	unknown
p229	cp, sg	59.6	cerebral ischemia	L. fronto-temporo-parietal atrophy	unknown
p233	cp, sg	46.1	unknown	R. mesial temporal atrophy	unknown
p030	sg	56.5	perinatal injury	R. temporal atrophy	R
p034	sg	30.1	cerebral ischemia	R. anterior lesion	R
p071	sg	28.0	cortical malformation	L. parietal	L
p112	sg	19.3	unknown	L. temporal calcified lesion	L
p137	sg	65.8	cerebral ischemia	LR. multiple lesions	unknown
p142	sg	76.2	cerebral ischemia	LR. multiple lesions	unknown
p146	sg	30.1	perinatal injury	R. parieto-occipital ischemic lesion	unknown
p149	sg	60.7	tumor	R. frontal	R
p152	sg	19.0	perinatal injury	L. fronto-centro-temporal atrophy	unknown
p155	sg	57.3	tumor	R. fronto-parietal	R
p160	sg	48.6	cerebral ischemia	LR. multiple lesions	unknown
p162	sg	58.2	cerebral ischemia	LR. multiple lesions	unknown
p163	sg	24.9	unknown	LR. hippocampal atrophy	unknown
p208	sg	40.5	tumor	R. frontal angioma	R
p213	sg	49.7	head injury	L. parietal atrophy	L

L, R, LR indicate left, right and bilateral lesions. Seizure types: sp: simple partial, cp: complex partial, sg: secondarily generalized. L, R and LR indicate left, right and bilateral pathology (column 5) and epileptic zone (EZ, column 6).

centage of untreated patients than the spcp group ($p=0.02$). Fisher's Exact Test showed no statistically significant differences for proportion of patients with cryptogenic and symptomatic etiology ($p=0.19$ for the spsg-sp comparison; $p=1.00$ for the cpsg-cp comparison; $p=0.06$ for the sg-spcp comparison).

The epileptogenic lesion, its localization, and laterality of the epileptogenic zone¹⁵ (EZ) of the symptomatic epilepsy patients were summarized in **Table 1**. Laterality of the EZ in the cryptogenic group was tabulated in **Table 2**.

EEG RECORDING AND EVALUATION

EEGs were recorded in a semi-isolated room, with the same digital EEG equipment. Silver-silver chloride electrodes were placed according to the 10-20 System, fixed by appropriate adhesive and conductive gel. Impedances did not exceed 10 kOhms. 21-channel EEG was recorded from standard scalp sites and the earlobes against Fpz sampling reference. Thereafter EEG was recomputed against a mathematical linked ears reference. Filters were set at 0.1 and 33.6 Hz in EEG channels, sampling rate was 128 per second, on-line digitization was 12 bit. 30 to 40 minutes resting EEG was recorded in the waking, eyes-closed condition. About half of the patients also showed EEG patterns of drowsiness or slow wave sleep. Evaluation of the raw EEG

included assessment of background activity, proper description of abnormal potentials, transient and paroxysmal events, effects of hyperventilation and intermittent light stimulation and reactivity (eye opening). EEG traces of all the potentially eligible patients were reviewed by the senior author (CB).

EPOCH SELECTION

The "best" 90 epochs (each 2 seconds, a total of 3 minutes EEG) of eyes-closed, resting-state EEG activity were selected for quantitative analysis by means of the NeuroGuide software Version 2.8. (www.appliedneuroscience.com). Our standard epoch selection protocol included: 1. presence of continuous physiological alpha activity with voltage maximum in posterior regions, 2. absence of artifacts, epileptiform potentials and other non-stationary elements, 3. absence of patterns indicating drowsiness or arousal. This electrographic definition of the relaxed-waking state refers to a narrow window of vigilance level. We used two reproducibility measures to minimize the effect of short- and long-term variability within the samples. Each sample showed at least 95 percent split-half and test-retest reliability (calculated as the average of the 19 channels). The selected epochs were revised by the senior author. NeuroGuide facilitated transmission of the samples to the Low Resolution

Table 2. *Main data of cryptogenic epilepsy patients*

Patient code	Seizure type	Age at EEG	Epileptogenic zone	Patient code	Seizure type	Age at EEG	Epileptogenic zone
p003	sps	32.5	L	p088	cps, sg	14.5	unknown
p038	sps	38.6	L	p093	cps, sg	45.9	unknown
p087	sps	30.0	R	p096	cps, sg	32.8	L
p104	sps	13	L	p117	cps, sg	38.3	unknown
p114	sps	30.8	unknown	p119	cps, sg	38.1	unknown
p177	sps	34.1	unknown	p134	cps, sg	30.0	L
p017	cps	17.4	unknown	p180	cps, sg	20.6	unknown
p021	cps	19.6	R	p206	cps, sg	50.2	unknown
p080	cps	10.2	L	p211	cps, sg	66.6	unknown
p082	cps	45.3	unknown	p237	cps, sg	43.9	unknown
p094	cps	39.1	unknown	p001	sg	21.7	unknown
p101	cps	25.9	unknown	p010	sg	13.3	unknown
p151	cps	32.4	unknown	p018	sg	25.3	unknown
p156	cps	24.4	unknown	p026	sg	18.6	unknown
p188	cps	21.6	unknown	p043	sg	22.5	L
p209	cps	16.2	unknown	p046	sg	27.7	L
p013	sps, sg	21.3	unknown	p086	sg	39.7	unknown
p052	sps, sg	23.8	unknown	p097	sg	9.7	R
p064	sps, sg	17.3	R	p098	sg	56.3	unknown
p066	sps, sg	21.7	L	p099	sg	25.5	unknown
p111	sps, sg	32.9	unknown	p109	sg	41.3	unknown
p181	sps, sg	40.2	unknown	p127	sg	24.5	unknown
p232	sps, sg	37.7	unknown	p130	sg	27.3	R
p234	sps, sg	22.2	unknown	p140	sg	40.7	unknown
p239	sps, sg	29.2	unknown	p145	sg	46.7	unknown
p008	cps, sg	30.0	unknown	p160	sg	48.6	unknown
p032	cps, sg	34.7	unknown	p185	sg	37.6	unknown
p075	cps, sg	19.5	L				

L and R indicate left and right hemispheric epileptogenic zone, respectively.

Electromagnetic Tomography (LORETA) and LORETA Source Correlation (LSC) software.

LORETA ANALYSIS

LORETA is a widely used method to localize multiple distributed cortical sources of EEG activity in the three-dimensional space¹⁶. In other words, LORETA demonstrates synchronously activated EEG generators by computing their cortical localization from the scalp distribution of the electric field. The LORETA inverse solution is based on existing neuroanatomical and physiological knowledge and a mathematical constraint called smoothness assumption. The cortical grey matter compartment (including the hippocampi) is subdivided into 2394 voxels. LORETA computes current source density (CSD, amperes / meters squared) for each voxel. CSD values were projected on a T1-weighted MRI template developed at Montreal Neurological Institute. Importantly, CSD is a more reliable estimate of primary cortical sources of EEG (transmembrane currents) than amplitude of the scalp EEG¹⁷.

ANALYSIS OF RESTING-STATE EEG FUNCTIONAL CONNECTIVITY

Correlating activity of localized sources is a useful alternative to correlate quantitative EEG variables measured at scalp electrodes and offers a deeper understanding of intra-hemispheric cortico-cortical connectivity^{18,19}. LSC analysis means computing the temporal covariance or correlation of LORETA-defined CSD between two cortical areas (region of interest, ROI), across successive 2-seconds epochs over the investigated sample. Pearson product correlation coefficient ("r") is a valid measure of oscillator coupling, especially when a relatively long interval of time is analyzed as in this study. Authors who compared the sensitivity and reliability of several methods concluded that Pearson correlation is a robust method being sensitive to all the investigated coupling parameters and does not require specific assumptions about the model²⁰. In this study nearby voxels were clustered into 23 ROIs and "r" values were computed between each ROI and all the other ROIs localized in the same hemisphere. Raw "r"

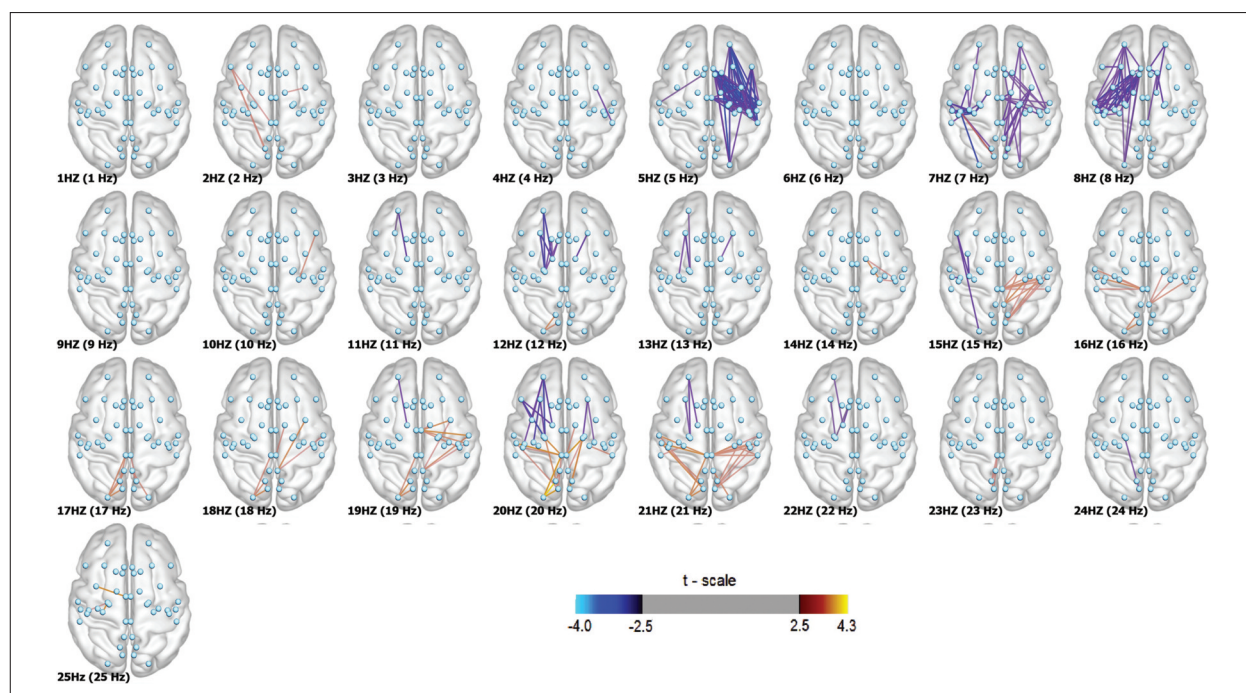


Figure 2. *Spsg – sp group comparison, statistically significant EEGfC differences. Red edges: spsg > sp, blue edges: spsg < sp. For abbreviations, see text*

values were corrected for age and Z-transformed according to the LSC Normative Database that is part of NeuroGuide software package. All computations were carried out for 25 very narrow frequency bands (VNB, 1 Hz bandwidth) from 1.0 to 25.0 Hz.

GROUP COMPARISONS AND STATISTICS

Cortical substrates of sp and cp seizures (without secondary generalization) are dissimilar as described in Introduction. Therefore the sp and cp groups were treated separately and spsg-sp and cpsg-cp differences were computed. However, the sp / cp dichotomy was not considered in the third comparison where the sg group was compared to the spcp group. Statistical analysis was carried out by the BrainCon software developed at the Department of Medical Imaging, University of Debrecen, Hungary (www.minipetct.com/braincon)²¹. Statistically significant differences between group EEGfC values were emphasized at $p < 0.05$ corrected for multiple comparison by local false discovery rate (FDR)²². Topographic distribution of the statistically significant differences was demonstrated by so-called glass brain figures.

Results

Figures 2–4 demonstrate all the statistically significant group differences. However, sporadic differ-

ences were disregarded and only VNBs with at least five abnormal EEGfC differences of the same direction (at least five positive and / or five negative edges) were considered as network abnormality and described here.

SPSG VS. SP

EEGfC was greater in the spsg group than in the sp group in the 15–21 Hz frequency range (**Figure 2**, red edges). The results indicated increased EEGfC between medial parietal-occipital cortex and lateral parietal, occipital and temporal areas. Increased EEGfC was found between the right medial frontal area and temporal sites at 19 Hz.

The spsg group showed less EEGfC at 5, 7, 8, 12 and 20 Hz frequencies than the sp group. EEGfC differences among right frontal, temporal, parietal areas emerged at 5 Hz, while mirror-like distribution of this abnormality was found in the left hemisphere at 8 Hz. Less statistically significant differences emerged at 7, 12 and 20 Hz frequencies.

CPSG VS. CP

Three VNBs showed statistically significant differences (**Figure 3**). Multiple statistically significant differences (cpsg > cp, red edges) occurred among left frontal, postcentral and temporal areas at 20 Hz frequency. On the other hand, EEGfC was less in the

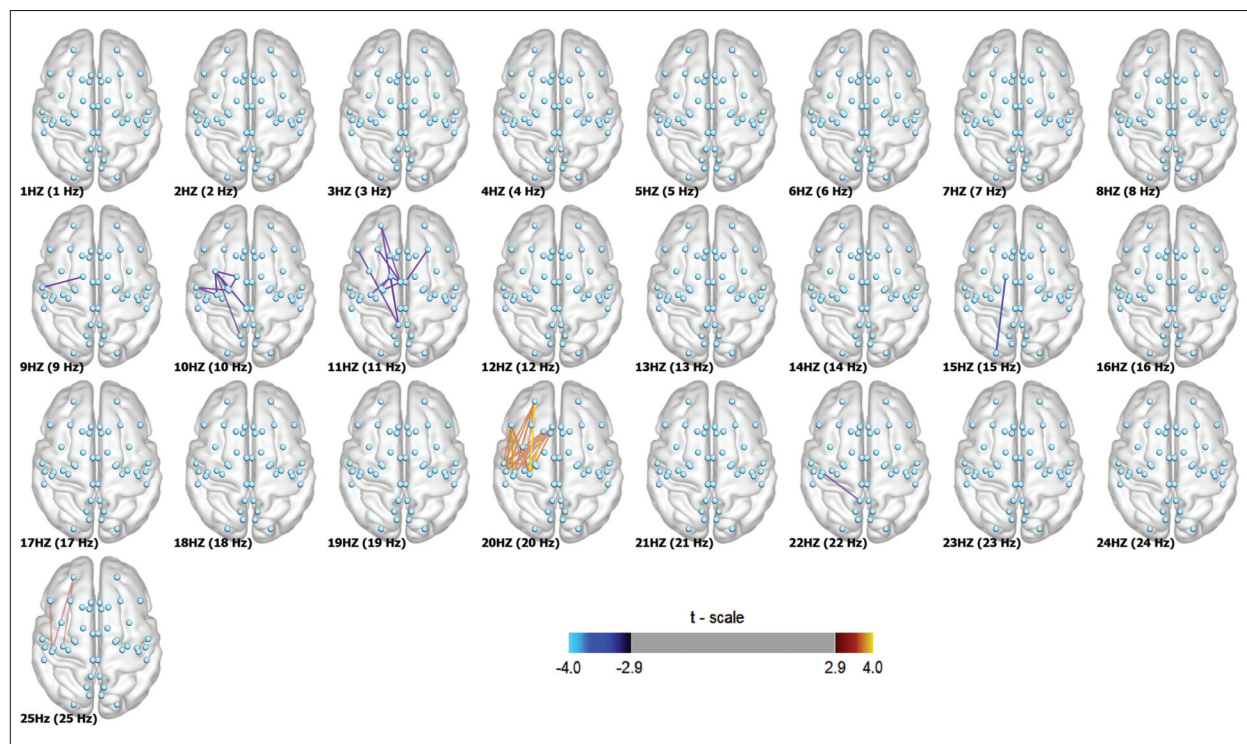


Figure 3. *Cpsg – cp group comparison, statistically significant EEGfC differences. Red edges: cpsg > cp, blue edges: cpsg < cp. For abbreviations, see text*

cpsg that in the cp group in the left hemisphere at 10 and 11 Hz (blue edges). These results demonstrated decreased EEGfC between medial frontal, medial parietal cortex and other cortical areas. All the reported differences were found within the left hemisphere.

SG VS. SPCP

EEGfC was overall greater in the sg than in the spcp group (**Figure 4**). Statistically significant differences were found from 2 to 21 Hz and at 23 Hz among many cortical areas in both hemispheres. Greatest differences emerged at 10 Hz (right hemisphere, frontal-temporal connections) and at 18–21 Hz (among frontal, parietal, occipital medial areas and temporal areas). EEGfC differences were usually greater in the right than in the left hemisphere.

Discussion

In this study we confirmed the hypothesis that propensity for secondary generalization is associated with increased inter-ictal, resting-state, intra-hemispheric EEG functional connectivity (EEGfC). We supported the findings of other authors who described facilitated seizure spread in patients with sg seizures as compared to those without sg seizure

res²³. As far as is known, no other investigators addressed this issue as yet. However, analysis of surgical outcome indirectly confirms relationship between increased connectivity and sg seizures. Presence of sg seizures is the most important preoperative predictor of poor postoperative seizure outcome²⁴. Probably abnormally increased connectivity contributes to persisting seizures after failed surgery²⁵.

Occurrence of sg seizures was associated with greater EEGfC (spsg > sp; cpsg > cp) in the 15–21 Hz frequency range among several cortical sites. We particularly emphasized increased EEGfC between medial frontal and other areas at 19 and 20 Hz in the spsg-sp and cpsg-cp comparisons, respectively. Physiological oscillations at this frequency are related to motor system activities. Frequency of the human mu-rhythm is about 20 Hz in corticography recordings and a 20 Hz component may occur in scalp-EEG as well. Prominent mu-rhythm is sometimes interpreted as reflecting increased cortical excitability²⁶. Concerning pathological conditions, low voltage activity of about 20 Hz is frequently recorded at seizure onset²⁷. Seizure activity may start at any EEG frequency; however, one can intuitively think that recruiting of neuronal pools into seizure activity preferably happens at frequencies where baseline EEGfC is increased.

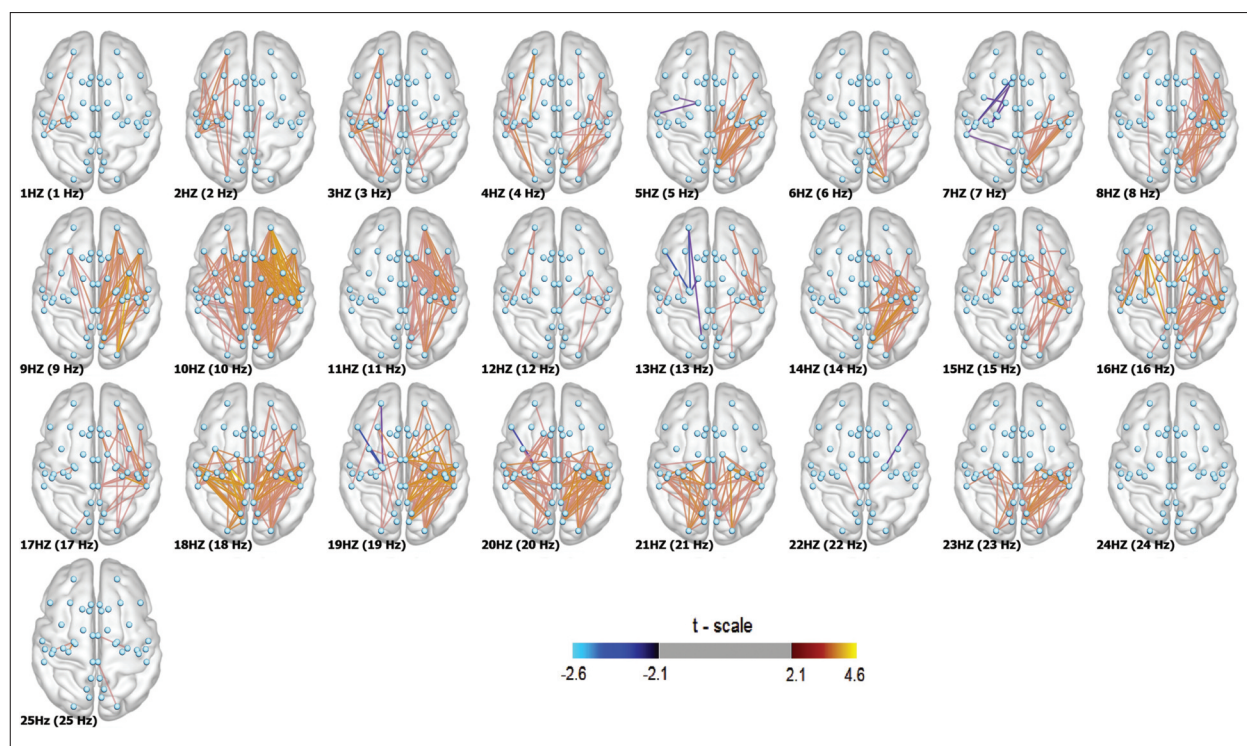


Figure 4. *Sg – spcp group comparison, statistically significant EEGfC differences. Red edges: sg > spcp, blue edges: sg < spcp. For abbreviations, see text*

From the topographical point, increased functional coupling between medial frontal motor cortex and non-motor areas is consistent with the role of medial frontal cortex in secondary generalization. Electrical stimulation of medial frontal cortex precipitates generalized tonic-clonic seizures that are actually sg seizures²⁸. Ictal discharges confined to supplementary motor cortex (with later involvement of subcortical structures) could suffice to produce clinical signs of sg seizures⁵.

Increased coupling at other frequencies and outside the motor areas (spsg > sp, 15–21 Hz) can hardly be related to motor system connectivity. Topographical distribution of these differences suggested increased coupling between the structural core of the hemispheres and other cortical areas. Structural core of the cortex is most consistently located in posterior medial areas (posterior cingulate, precuneus, cuneus) and often extends laterally into temporal and parietal cortices²⁹. It is possible that increased coupling between the so-called “rich club Hubs”³⁰ might facilitate intra-hemispheric seizure spread that is prerequisite of secondary generalization. In fact, the medial parietal cortex is well-known distributor of focal epileptic activity³¹.

Dissimilar scenario emerged in the third comparison where topographically widespread, increased EEGfC (sg > spcp) emerged across many VNBs.

This means that increased EEGfC was diffusely distributed in terms of frequency and topography and was not related to specific systems. Recently, an experimental study disclosed that rapid seizure spread and generalization are related to decreased feedforward inhibition³². One can speculate that basic failure of inhibitory activity is presumably not confined to a few narrow band oscillations and a few cortical areas. If so, it is possible that overall increased EEGfC might be large-scale reflection of decreased feedforward inhibition.

Contrary to our expectations, also decreased EEGfC was associated with propensity to secondary generalization. Striking differences emerged at 5 and 8 Hz (spsg < sp) and 10–11 Hz (cpsg < cg). This frequency range comprises a mixture of physiological thalamo-cortical oscillations³³, thalamo-cortical-limbic interactions³⁴ and perhaps epilepsy-related effects as well³⁵. Therefore reliable interpretation of our findings has not been possible at present. In theory, also decreased connectivity might modify seizure activity³⁶ but no concrete, electrophysiological evidence supports this possibility. We would like to mention that decreased (less than physiological) alpha EEGfC is common, non-specific finding in neurological disorders with or without epilepsy³⁷.

Asymmetry of the uppermost prominent findings remained an unexplained finding. Greatest asymme-

try emerged in the spsg-sp comparison at 5 and 8 Hz and in the cpsg-cp comparison at 20 Hz. Also the third comparison (sg-spcp) resulted in marked asymmetrical findings at several frequencies. We have not seen such degree of LSC-Z asymmetry in an averaged sample of 77 healthy control persons (*Clemens*, unpublished results) and in a group of partial epilepsy patients with left hemispheric epileptogenic foci. The latter finding³⁷ suggests that focus laterality is not important determinant of global intra-hemispheric EEGfC in the inter-ictal condition.

Use of narrow versus broad frequency bands is evergreen issue in neurophysiology. We computed EEGfC in VNBs because real brain oscillations happen in narrow (1-2 Hz) frequency bands³⁸. The results attested this approach because some of the statistically significant findings were limited to a single VNB (for example, 20 Hz in the cpsg-cp comparison).

Accuracy of seizure classification was critical point in this study. Non-expert persons describe seizure symptoms with 85 per cent accuracy³⁹ while epilepsy experts recognize and classify seizures with 94 per cent accuracy⁴⁰. Given the additional benefit of repeated inquiries in follow-up settings and technical efforts to describe seizures we con-

cluded that our seizure classification was correct for clinical use and study purposes as well. Finally, patients with uncertain seizure semiology were not included in the investigation.

We considered potentially confounding factors as far as possible. Prior studies found statistical association between history of sg seizures and mesial temporal sclerosis⁴¹. Duration of the illness can influence structural connectivity⁴² and functional network connectivity as well⁴³. The patient groups compared in our study were balanced for presence vs. lack of MRI-defined cerebral pathology and for duration of the illness. Effect of medication on EEGfC is controversial issue at present⁴⁴. Proportion of medicated and not medicated patients was balanced in the spsg-sp and cpsg-cp comparisons. Further limitation of the study arouse from the fact that localization of the epileptogenic lesion and epileptogenic zone¹⁵ might influence the propensity towards secondary generalization. We did not calculate with this effect because many patients had diffuse, multilobar pathology and sparse localisation of the epileptic zone. This issue should be investigated in another cohort of patients where the epileptogenic lesion and epileptogenic zone are more precisely localized.

REFERENCES

1. *ILAE*. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
2. *Shin WC, Hong SB, Tae WS, Kim SE*. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology* 2002;58:373-80.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.373>
3. *Blumenfeld H*. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 2012;11:814-26.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70188-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70188-6)
4. *Lhatoo S, Lüders H*. The semiology and pathophysiology of the secondary generalized seizures. In: *Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Enger J, Lopes da Silva F, Lüders H* (eds.). *Generalized seizures: from clinical phenomenology to underlying systems and networks*. John Libbey Eurotext Ltd; 2006. p. 229-47.
5. *Schindler K, Leung H, Lehnertz K, Elger CE*. How generalised are secondarily "generalised" tonic clonic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:993-6.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108753>
6. *Langan Y, Nashef L, Sander JW*. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131-3.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156352.61328.CB>
7. *Tiamkao S, Shorvon SD*. Seizure-related injury in an adult tertiary epilepsy clinic. *Hong Kong Med J* 2006;12:260-3.
8. *Schmidt D, Tsai JJ, Janz D*. Generalized tonic-clonic seizures in patients with complex-partial seizures: natural history and prognostic relevance. *Epilepsia* 1983;24:43-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04864.x>
9. *Hemery C, Ryvlin P, Rheims S*. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2014;55:1789-99.
<https://doi.org/10.1111/epi.12765>
10. *Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, Motelow JE, Enev M, McNally KA, et al*. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2009;132:999-1012.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp028>
11. *Jenssen S, Roberts CM, Gracely EJ, Dlugos DJ, Sperling MR*. Focal seizure propagation in the intracranial EEG. *Epilepsy Res* 2011;93:25-32.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.10.008>
12. *Rektor I, Zákopčan J, Tyrliková I, Kuba R, Brázdil M, Chrástina J, et al*. Secondary generalization in seizures of temporal lobe origin: Ictal EEG pattern in a stereo-EEG study. *Epilepsy Behav* 2009;15:235-9.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.032>
13. *Spencer SS*. Cortical and intracortical seizure spread. In: *Meldrum BS, Ferrendelli JA, Wieser HG* (eds.). *Anatomy of epileptogenesis*. John Libbey; 1988. p. 139-54.
14. *Yoo JY, Farooque P, Chen WC, Youngblood MW, Zaveri HP, Gerrard JL, et al*. Ictal spread of medial temporal lobe seizures with and without secondary generalization: an intracranial electroencephalography analysis. *Epilepsia* 2014;55:289-95.
<https://doi.org/10.1111/epi.12505>
15. *Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdesh-Walsh P, Bingman W*. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006;8(Suppl.2):S1-9.
16. *Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D*. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localiza-

- zing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.
[https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
17. Pascual-Marqui RD, Sekihara K, Brandeis D, Michel CM. Imaging the electrical generators of EEG/MEG. In: Michel CM, Koenig T, Brandeis D, Glanotti LRR, Wackermann J (eds.). *Electrical Neuroimaging*. Cambridge Univ. Press; 2009. p. 49-77.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511596889.004>
18. Thatcher RW, Biver CJ, North D. Spatial-temporal current source correlations and cortical connectivity. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:35-48.
<https://doi.org/10.1177/155005940703800109>
19. Schoffelen JM, Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1857-65.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20745>
20. Wendling F, Ansari-Asl K, Bartolomei F, Senhadji L. From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures. *J Neurosci Methods* 2009;183:9-18.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.04.021>
21. Spisák T, Opposits G, Kiss SA, Pohubi L, Jakab A, Puskás S, et al. BrainCON: Graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software. In: European Society of Radiology (eds.). *Electronic presentation online system: ECR Congress*. Vienna, Austria; 2013. C-2586.
22. Efron B. Correlation and Large-Scale Simultaneous Significance Testing. *J Am Stat Asoka* 2007;102:93-103.
<https://doi.org/10.1198/016214506000001211>
23. Enatsu R, Jin K, Elwan S, Kubota Y, Piao Z, O'Connor T, et al. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res* 2012;101:76-87.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.03.004>
24. Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, Menon R, Menon D, Kumar, et al. Surgery for "Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": Seizure outcome and its predictors. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;141:98-105.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.12.020>
25. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43: 219-27.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
26. Niedermeyer E. The normal EEG of the waking adult. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds.). *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1982. p. 71-91.
27. de Curtis M, Gnatkovsky V. Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis: The role of low-voltage fast activity. *Epilepsia* 2009;50:2514-25.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02249.x>
28. Bancaud J, Talairach J, Morel P, Bresson M, Bonis A, Geier S, et al. "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974;37:275-82.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(74\)90031-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(74)90031-5)
29. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008;6:e159.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
30. Collin G, Sporns O, Mandl RC, van den Heuvel MP. Structural and functional aspects relating to cost and benefit of rich club organization in the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2014;24:2258-67.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht064>
31. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493-521.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02590.x>
32. Trevelyan AJ, Sussillo D, Yuste R. Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed. *J Neurosci* 2007;27:3383-7.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007>
33. Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:481-508.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90001-Z](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90001-Z)
34. Buzsáki G. Coupling of systems by oscillations. In: Buzsáki G (ed.). *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 334-56.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
35. Colom LV, García-Hernández A, Casta-eda MT, Perez-Cordova MG, Garrido-Sanabria ER. Septo-hippocampal networks in chronically epileptic rats: potential antiepileptic effects of theta rhythm generation. *J Neurophysiol* 2006;95:3645-53.
<https://doi.org/10.1152/jn.00040.2006>
36. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist* 2012;18:360-72.
<https://doi.org/10.1177/1073858411422754>
37. Dömötör J, Clemens B, Csépany T, Emri M, Fogarasi A, Hollódy K, et al. EEG-based cerebral networks in 14 neurological disorders (In Hungarian, English Abstract). *Clin Neurosci / Ideggyogy Sz* 2017;70:159-78.
38. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron* 2013;80:1112-28.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
39. Heo JH, Kim DW, Lee SY, Cho J, Lee SK, Nam H. Reliability of semiology description. *Neurologist* 2008; 14:7-11.
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181343cb4>
40. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, McLachlan RS, Young GB, Matijevic S. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we? *Neurology* 2003;61:1686-9.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000090566.40544.04>
41. Bone B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, Kalmar Z, Kovacs N, et al. Secondly generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:817-24.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03435.x>
42. Nagy SA, Horváth R, Perlaki G, Orsi G, Barsi P, John F, et al. Age at onset and seizure frequency affect white matter diffusion coefficient in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;61:14-20.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.019>
43. van Dellen E, Douw L, Baayen JC, Heimans JJ, Ponten SC, Vandertop WP, et al. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings. *PLoS One*. 2009;4: e8081.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008081>
44. Horstmann MT, Bialonski S, Noennig N, Mai H, Prusseit J, Wellmer J, et al. State dependent properties of epileptic brain networks: comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol* 2010;121:172-85.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.013>

THE YIELD OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN SYNCOPE

Mecbure NALBANTOGLU¹, Ozlem Ozturk TAN²

¹Istanbul Bilim University Medical Faculty, Neurology Department, Istanbul, Turkey

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Neurology Department, Ankara, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0111> | www.elitmed.hu

AZ ELEKTROENCEFALOGRAFIA HASZNOSSÁGA SYNCOPE ESETÉN

Nalbantoglu M, MD; Tan OO, MD

Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):111-114.

Introduction – Syncope is defined as a brief transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion. Although the diagnosis of syncope is based on a thorough history and examination, electroencephalography (EEG) is also an important investigational tool in the differential diagnosis in this group of patients. In this study we aimed to identify the diagnostic value of EEG in patients with syncope.

Methods – We retrospectively examined EEG recordings of 288 patients with the diagnosis of syncope referred to the Cankiri State Hospital EEG laboratory, from January 2014 to January 2016. The EEG findings were classified into 6 groups as normal, epileptiform discharges (spike and sharp waves), generalized background slowing, focal slowing, hemispherical asymmetries, and low amplitude EEG tracing. The EEGs were separated according to gender and age.

Results – Total of 288 patients were included in this study, 148 were females (51.4%) and 140 (48.6%) were males. Among all the EEG reports, 203 (70.5%) were normal, 8 of them (2.8%) showed generalized background slowing and 7 (2.4%) demonstrated focal slow waves. Epileptiform discharges occurred among 13 patients (4.5%). Hemispherical asymmetries were detected in 10 patients (3.5%) and low amplitude EEG tracing in 47 patients (16.3%). There was no significant difference between age groups in EEG findings ($p=0.3$). Also no significant difference was detected in EEG results by gender ($p=0.2$).

Discussion – Although the diagnosis of syncope, epilepsy and non-epileptic seizures is clinical diagnosis, EEG still remains additional method

Bevezetés – A syncope definíció szerint agyi hipoperfúzió miatt bekövetkező rövid, átmeneti eszméletvesztés. Habár a syncope diagnózisa a kórtörténet adatain és az alapos kivizsgáláson alapul, az elektroencefalográfia (EEG) fontos eszköz a differenciáldiagnózisban. A tanulmány célja az volt, hogy megállapítsuk, milyen diagnosztikai értéke van az EEG-nek syncope esetén.

Módszerek – Retrospektív módon elemeztük 288, syncope diagnózissal 2014. január és 2016. január között a Cankiri Állami Kórház EEG-laborjába utalt beteg EEG-felvételét. Az EEG-felvételeket hat csoportba soroltuk: normál, epileptiform jel (csúcsok és éles hullámok), generalizált háttérlassulás, fokális lassulás, féltekei aszimmetriák, alacsony amplitúdójú szakaszok. Az EEG-eket nem és életkor alapján is csoportosítottuk.

Eredmények – Összesen 288 beteg vett részt a vizsgálatban, 148 nő (51,4%) és 140 (48,6%) férfi. Az EEG-felvételek közül 203 (70,5%) volt normális, nyolc (2,8%) mutatott generalizált háttérlassulást, hét (2,4%) fokális lassú hullámokat. Epileptiform jel 13 betegnél (4,5%) jelentkezett. Féltekei aszimmetria 10 betegnél (3,5%) volt megfigyelhető, alacsony amplitúdójú szakaszok 47 betegnél (16,3%) jelentkeztek. Nem volt szignifikáns különbség a korcsoportok EEG-eredményei között ($p = 0,3$). Nem volt szignifikáns különbség az EEG-eredményekben nemek szerint sem ($p = 0,2$).

Megbeszélés – Habár a syncope, az epilepszia és a nem epileptikus rohamok diagnózisa a klinikai megfigyeléseken alapul, a diagnózis felállításának továbbra is hasznos segítője az EEG.

Keywords: syncope, EEG, electroencephalography, consciousness, cerebral hypoperfusion

Kulcsszavak: syncope, EEG, elektroencefalográfia, tudatosság, agyi hipoperfúzió

Correspondent: Mecbure NALBANTOGLU MD,
Istanbul Bilim University Medical Faculty, Neurology Department, Istanbul, Turkey. Phone: 00905069097109,
e-mail: mecbure03@hotmail.com

Érkezett: 2018. január 30. Elfogadva: 2018. április 17.

Syncope is defined as a brief transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion. The classification of syncope is based on the underlying pathophysiological mechanism causing the event. Classification includes cardiac, orthostatic and reflex (neurally mediated like vasovagal, situational, carotid sinus syncope) mechanisms. Vasovagal reflex syncope is the most common cause of non-traumatic transient loss of consciousness with an estimated 30-40% of people experiencing one or more episodes in their lifetime^{1,2}.

The goals of the clinical assessment of a patient with syncope are to identify precise cause to implement an effective therapeutic strategy and to quantify the risk to the patient which depends on the underlying disease³. Diagnosing the cause of transient loss of consciousness relies primarily on history taking from patients and eyewitnesses. Although the diagnosis of syncope is based on a thorough history and examination, electroencephalography (EEG) is also an important investigational tool in the differential diagnosis in this group of patients. In this study we aimed to identify the diagnostic value of EEG in patients with syncope.

Methods

We retrospectively examined EEG recordings of 288 patients with the diagnosis of syncope referred to the Cankiri State Hospital EEG laboratory, from January 2014 to January 2016 (for a two year period). Electroencephalography findings were evaluated for all patients with a diagnosis of syncope including requests from neurologists and nonneurologist medical doctors. Exclusion criteria included incomplete data, psychogenic pseudosyncope, non-vasovagal reflex syncope. Convulsive syncope or any symptoms resembling epileptic seizure was not specified in any patient. Demographical characteristics, aetiologies of syncopes were recorded. EEG variables recorded were the frequency and amplitude of background activity, abnormal EEG patterns and discharges. The EEG findings were classified into 6 groups as normal, epileptiform discharges (spike and sharp waves), generalized background slowing, focal slowing, hemispherical asymmetries, and low amplitude EEG tracing. The EEGs were separated according to gender and age.

The records included scalp surface routine EEG. Electrode placement was according to the International 10 to 20 system. EEGs were performed using the Galileo (EBNeuro) digital EEG system and lasted 20 to 30 minutes including hyperventilation and photic stimulation. High and low fre-

quency filter cutoffs were set at 70 Hz and 0.5 Hz, respectively. The EEG records were performed within the first 24 hours after having a syncope.

The hospital's medical ethics committee approved the use of the data for the present study. All recordings were reviewed by two board-certified neurologists independently. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 was used for statistical analysis. Statistical analysis was performed using the Pearson chi-square, chi-square and linear tests. The p-value of tests were considered to be significant at <0.05.

Results

Total of 288 patients were included in this study, 148 females (51.4%) and 140 (48.6%) males. The mean age of the study group was 42.28 (+ 1.32) varying between 12- 91 years and the median age was 36 years. Because of the possible different proportions across the ages, we examined 6 age groups. Group1: between 12-18 years, consisting 31 patients (10.8%); Group2: between 18-30 years - 86 patients (29.9%); Group3: between 30-45 years - 60 patients (20.8%); Group4: between 45-60 years - 42 patients (14.6%); Group5: between 60-75 years - 32 patients (11.1%); Group6: >75 years - 37 patients (12.8%). Among all the EEG reports 203 (70.5%) were normal, 8 of them (2.8%) showed generalized background slowing and 7 (2.4%) demonstrated focal slow waves. Epileptiform discharges occurred among 13 patients (4.5%). Hemispherical asymmetries were detected in 10 patients (3.5%) and low amplitude EEG tracing in 47 patients (16.3%). Electroencephalography findings according to age groups are shown in **Table 1**. There were no significant differences between EEG findings of the age groups ($p=0.3$). Also no significant difference was detected in EEG results by gender ($p=0.2$).

Discussion

In our study most of the EEG results were normal in patients with syncope. Epileptiform discharges occurred in 4.5% of patients. In similar studies the results for epileptiform discharges were lower compared with our study. *Dantas et al* reported 1.79%, *Bridgers* and *Ebersole* found 1.5%, *Pires et al* showed 1%, *Abubakr* and *Wamback* reported 1.46%, *Poiquin-Lasnier* and *Moore* found 1.6% epileptiform discharges out of all patients' EEGs evaluated for syncope in their studies⁴⁻⁸. Although the presence of epileptiform discharges in EEG strongly sug-

Table 1. Electroencephalography findings according to age groups

		EEG						Total
		Normal	Low amplitude EEG tracing	Hemispherical asymmetries	Focal slowing	Generalized slowing	Epileptiform discharges	
Age groups	12-18	24	3	0	0	0	4	31
	Years	77.4%	9.7%	.0%	.0%	.0%	12.9%	100%
	18-30	69	12	1	2	0	2	86
	Years	80.2%	14.0%	1.2%	2.3%	.0%	2.3%	100%
	30-45	38	12	3	2	2	3	60
	Years	63.3%	20.0%	5.0%	3.3%	3.3%	5.0%	100%
	45-60	28	7	2	0	3	2	42
	Years	66.7%	16.7%	4.8%	.0%	7.1%	4.8%	100%
	60-75	22	6	1	1	1	1	32
	Years	68.8%	18.8%	3.1%	3.1%	3.1%	3.1%	100%
Total	>75	22	7	3	2	2	1	37
	Years	59.5%	18.9%	8.1%	5.4%	5.4%	2.7%	100%
		203	47	10	7	8	13	288
		70.5%	16.3%	3.5%	2.4%	2.8%	4.5%	100%

gests the diagnosis of epilepsy⁹, some patients with this finding never have seizures in their lifetime. Result of a meta-analysis performed for understanding diagnostic value of neurological tests in diagnosing syncope also supports that; in this study EEG examination was ordered in 17.0% of 2863 patients. The study pointed out that diagnostic yield reported by individual studies was very low, estimated as 1.35% for EEG¹⁰.

Electroencephalography results become important in accordance with clinical findings. The diagnosis of syncope depends on detailed anamnesis of precipitating events, events during syncope, premonitory symptoms, postictal events and physical examination. But, in the follow-up of patients whose detailed history is unknown, pathological EEG findings are gaining importance. Although in our study the rate of epileptic discharges is high, according to sufficient data patients had no epileptic seizures. At that point, the reliability of anamnesis is gaining importance. For obtaining better clinical history of all symptoms during syncope event, the eyewitnesses should be more vigilant and able to observe better. We think that these patients with epileptiform discharges should be followed up more closely. In this context, EEG seems easy and useful examination in case of repetition of syncope.

In the study of Walsh et al which was performed in the elderly population, the incidence of epileptiform discharges in a single routine EEG in the subgroup with syncope was 3% similarly as ours. In the same study the incidence of electrocardiography (ECG) abnormalities was 27%¹¹. This suggests that syncope is more likely related to cardiovascular mechanisms in this age group, and that

seizures may be less common than previously suggested. According to these results we believe that EEG combined with ECG is a useful test for the evaluation of paroxysmal events in the elderly population.

One of the few tests to examine brain functions during syncope is EEG. EEG provides an objective marker of brain dysfunction during the cerebral hypoperfusion that accompanies syncope. The most likely cause of the appearance of epileptiform discharges during or after a syncope is a loss of cortical activity, represents an absence of normal activity and fits with the high susceptibility of the cortex to ischaemia during the hypoperfusion. The recently recognized consciousness system includes the cortex but also the upper brainstem, thalamus, hypothalamus and basal forebrain. In this respect, application of EEG during syncope is more useful. Van Dijk et al. described signs, haemodynamic EEG changes using videometric data in 69 patients of tilt-induced vasovagal syncope in their study. However, being able to extend this study to daily practice is difficult, the paper provides important contributions for understanding syncope symptoms and signs related to EEG changes^{2, 12, 13}. From this point of view, further studies using video EEG monitoring performed in greater populations are required.

On the other hand – except epileptiform discharges – hemispherical asymmetries, focal and diffuse slow waves also may occur in EEGs of patients with syncope as previously reported in the studies of Abubakr et al. and Dantas et al.^{4, 7}. They may result from brain tissue injuries and image scans should be performed in these patients.

In conclusion, we agree that EEG is a very important investigational method in paroxysmal events. Although the diagnosis of syncope, epilepsy and non-epileptic seizures is a clinical diagnosis, EEG still remains an additional method. We consider that a single routine EEG has only a low yield in identifying the cause of syncope. Prolonged EEG recordings are needed in some cases to detect mis-

sed findings with routine EEGs. Long-term EEG monitoring with simultaneous telemetry may be helpful in atypical cases.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors disclose the absence of any conflict of interest or any sources of funding.

REFERENCES

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp298>
2. van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain* 2014;137(Pt 2):576-85. <https://doi.org/10.1093/brain/awt332>
3. Ntusi NA, Coccia CB, Cupido BJ, Chin A. An approach to the clinical assessment and management of syncope in adults. *S Afr Med J* 2015;105(8):690-3. <https://doi.org/10.7196/SAMJnew.8065>
4. Dantas FG, Cavalcanti AP, Rodrigues Maciel BD, Ribeiro CD, Napy Charara GC, Lopes JM, et al. The role of EEG in patients with syncope. *J Clin Neurophysiol* 2012;29(1):55-7. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318246b589>
5. Bridgers SL, Ebersole JS. Ambulatory cassette EEG in clinical practice. *Neurology* 1985;35:1767-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.12.1767>
6. Pires LA, Ganji JR, Jarandila R, Steele R. Diagnostic pattern and temporal trends in the evaluation of adult patients hospitalized with syncope. *Arch Intern Med* 2001;161:1889-95. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.15.1889>
7. Abubakr A, Wamback I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6:433-4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.003>
8. Poliquin-Lasnier L, Moore FG. EEG in suspected syncope: do EEGs ordered by neurologists give a higher yield? *Can J Neurol Sci* 2009;36:769-73. <https://doi.org/10.1017/S0317167100008416>
9. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984;1:837-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92281-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92281-5)
10. Pournazari P, Oqab Z, Sheldon R. Diagnostic value of neurological studies in diagnosing syncope: A systematic review. *Can J Cardiol* 2017;33(12):1604-10. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.004>
11. Widdess-Walsh P, Sweeney BJ, Galvin R, McNamara B. Utilization and yield of EEG in the elderly population. *J Clin Neurophysiol* 2005;22(4):253-5. <https://doi.org/10.1097/01.WNP.0000167932.21356.D7>
12. van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain* 2014;137(Pt 2):576-85. <https://doi.org/10.1093/brain/awt332>
13. Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 2012;11:814-26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70188-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70188-6)



A CEREBRALIS PARESIS EPIDEMIOLÓGIÁJA, KÖLTSÉGEI ÉS KÖZGAZDASÁGI HATÁSAI MAGYARORSZÁGON

FEJES Melinda¹, VARGA Beatrix², HOLLÓDY Katalin³¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Velkey László Gyermek-egészségügyi Központ, Miskolc²Miskolci Egyetem, Gazdaságtudományi Tanszék, Pénzügyi és Számviteli Intézet, Miskolc³Pécsi Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, PécsHungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0115> | www.elitmed.hu

EPIDEMIOLOGY, COST AND ECONOMIC IMPACT OF CEREBRAL PALSY IN HUNGARY

Fejes M, MD; Varga B, PhD; Hollódy K, MD, PhD, med. habil.
Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):115-122.

Célkitűzés – Közleményünk célja volt Magyarországon meghatározni a cerebrálpareticus (CP) betegek összes várható költségét 0–18 év között és felmérni annak hatását a nemzeti költségvetésre.

Módszerek – Borsod megye adatai alapján kiszámítottuk a CP jellemzőit. A CP költségeit az egyének rutingondozása határozta meg. Az elvesztett szülői jövedelmet és adót az átlagkereset alapján számítottuk ki. A GDP, az Egészségügyi és Szociális Költségvetés és az Egészségügyi Költségvetés CP-hez viszonyított aránya a CP éves átlagos költsége és gyakorisága alapján került kiszámításra. Megismételhető számítási modellt fejlesztettünk ki.

Eredmények – A rizikócsoportok közül a koraszülöttség (30,97%), az alacsony születési súly (29,64%) és a perinatális asphyxia (19,47%) voltak a leggyakoribbak. Ismeretlen az eredet 37,61% esetében. A CP prevalenciája 2,1‰ volt. A kétoldali (59,7%) és az egyoldali (19,0%) spasticus paresis dominált. A legsúlyosabb forma is a kétoldali spasticus paresis (42,5%, GMFCS 3–5. fokozat). Epilepszia 22%, incontinencia 27%, mentális érintettség 46% esetén volt. Egy gyermek költsége 18 éves korig 73 millió HUF (251 724 €) volt. A kieső családi bevétel 27,36 millió HUF (94 345 €) volt, az adó és egészségügyi hozzájárulás 14,46 millió HUF (49 862 €) volt. Továbbá, a GDP 0,525%-át, a teljes egészségügyi és szociális költségvetés 0,88%-át és a közvetlen orvosi költségek 1,83%-át költötték a CP-s családokra.

Következtetés – A CP betegség ára jelentős. A primer prevenció javításával lehet a költségeket csökkenteni. A család és a kormány szempontjából is jobb gondoskodni a családokról, hogy el tudják látni sérült gyermeküket.

Kulcsszavak: cerebralis paresis, prevalencia, epidemiológia, költség, egészségügyi gazdaságtan

Objective – The purpose of our communication was to determine the total cost of cerebral paretic patients in Hungary between 0 and 18 years and to assess their impact on the national budget.

Methods – Based on the data of Borsod county we calculated the CP characteristics. The cost of CP was determined by routine care of individuals. Lost Parental Income and Tax were calculated on the basis of average earnings. The ratio of GDP, Health and Social Budget and Health Budget to CP is based on CP annual average cost and frequency. We have developed a repeatable computational model.

Results – Of the risk groups, premature birth (30.97%), low birth weight (29.64%), perinatal asphyxia (19.47%) were the most common. Source is unknown of 37.61% of the cases. CP prevalence was 2.1‰. The two-sided (59.7%) and the one-sided (19.0%) spastic pareses dominated. The most serious form is the two-sided spastic paresis (42.5% GMFCS 3–5 degrees). Epilepsy was 22.0%, incontinence was 27%, mental involvement was 46%. Care for one child up to 18 years of age costs an average of 73 million HUF (€ 251,724). The lost family income was 27.36 million HUF (€ 94,345), and lost tax and health care contributions were 14.46 million HUF (€ 49,862). Additionally, 0.525% of the GDP, 0.88% of the full health and social budget and 1.83% of direct medical costs were spent for CP families.

Conclusion – The cost of CP disease is significant. Costs can be reduced by improving primary prevention. From the perspective of the family and government, it is better to care for families so they can take care of their disabled children.

Keywords: cerebral palsy, prevalence, epidemiology, cost, health economics

Levelező szerző (correspondent): Dr. FEJES Melinda,
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Velkey László Gyermek-egészségügyi Központ;
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76. Telefon: 06-30/857-3034, e-mail: fejesmelindadr@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-7477-7849>

Érkezett: 2018. augusztus 20. Elfogadva: 2018. október 10.

A cereбрalis paresis (CP) olyan komplex tünetegyüttes, melyben dominál a mozgássérülés. Pontos eredetét ma sem ismerjük, számosan kutatják, de vitathatatlan, hogy a születés körül a fejlődő idegrendszer károsodása következtében alakul ki. Prevalenciája 2–4‰ között mozog^{1–5}. Rizikófaktorai között legjelentősebb a koraszülöttség és az alacsony születési súly (LBW). Ha az egyes súly- és gesztációs kor kategóriákat tovább vizsgáljuk, fordított arányosságot észlelünk szinte exponenciális mértékben a kialakult CP-gyakorisággal^{6–7}. A születéskor oxigénhiányt szenvedett gyermekek jelentős arányban (10–20%) fordulnak elő a CP-s gyermekek között⁸. A fennmaradó hányadot veleszületett fertőzés, fejlődési és anyagcsere-betegség és nem elhanyagolható mértékben ismeretlen ok idézi elő.

A fiatal idegrendszer legsérülékenyebb helyei a végartériák környéke, ezért elsősorban a mozgató rendszer érintettségét látjuk, aminek pályái az agykamrák melletti érzékeny germinális mátrix mellett futnak. 20–30-szor több gyermeknél láthatunk mozgásfejlődési eltérést az első két életévben, mint ahány CP-betegre számíthatunk⁷. Kezdeti tünetként leggyakrabban izomfeszességet észlelnek. A diagnózist legkorábban kétéves kor körül lehet felállítani, amikor a mozgás késése biztos. A legtöbb szövődmény és társbetegség hatéves kor körül észlelhető, amikor a teljes CP-spektrum kialakul. A társbetegségek két nagy csoportba oszthatók. A CP súlyos tünetei magukban foglalják az intellektuális eltéréseket, kontraktúrákat, incontinentiát, epilepsziát, hallás- és látásbetegségeket. Kevésbé gyakori eltérések a figyelmi zavarok, tanulási és beszédnehézségek. A CP minden társuló eltérése rontja az életminőséget. A 2500 grammnál alacsonyabb születési súly nagy arányban van jelen a CP-populációban. Ez a kategória magába foglalja a perinatalis ártalmak több típusát is, például a koraszülést, a perinatalis infekciók és szülési asphyxiák egy részét^{9–11}.

A már kialakult CP-t javítani tudjuk, de teljesen meggyógyítani nem. A megelőzésnek és a másodlagos prevenciónak van esélye a gyakoriság csökkenésében. Másodlagos prevenció a moderált hipotermia, ami a súlyos szülési asphyxia későbbi szövődményeit csökkenti. Az eljárás már mindennapi gyakorlattá vált. A primer prevenció részben az alacsony születési súly előfordulásának csökkentése, a terhesgondozás további kontrollálása lehet¹². Hatásos beavatkozás a CP kezelésére az ortézis, az izomnyújtás fiziko- és fizioterápiával, a gyógylovgálás, a botulinum toxin kezelés és az intrathecalis Baclofen-infúzió alkalmazása¹³. Kevésbé gyakori terápiás lehetőség a szelektív dorsalis rhizotomia, a

transcranialis mágneses stimuláció és a mélyagyi stimuláció. Ezek a beavatkozások a CP-populáció kis részében alkalmazhatók^{12–14}.

Az összetett betegség ellátása jelentős egészségügyi, családi és társadalmi feladat. Magyarországon nincs egységes CP-regiszter, ezért nincsenek pontos adatok a CP prevalenciájára, incidenciájára, a felmerülő szociális, egészségügyi és családi költségekre, így ezek alapján az ellátás javítása, a prevenció előnye nem mérhető fel. Jelentős tanulmányok szerint a jobb anyagi helyzet, a magasabb szülői képzettség, az elfogadó családi és szociális környezet a már kialakult CP-t is javíthatja, míg ellenkező esetben akár jelentős állapotromlás is felléphet^{15, 16}.

Célok

A vizsgálat célja volt meghatározni a cereбрalis paresis direkt egészségügyi, szociális költségeit Magyarországon, felmérni a nem direkt medikális költségeket, a szülői jövedelem- és járulékkiesést és ezek államgazdasági hatásait. A számítások elméleti jellegűek, úgynevezett bevásárló kosár elven keresztül adnak információt. A pontos kalkuláció alapja egy alapos epidemiológiai kutatás volt Borsod-Abaúj-Zemplén megyében.

Módszerek

A CEREBRALIS PARESIS EPIDEMIOLÓGIAI KUTATÁSA

A CP-betegeket az alábbi forrásokból azonosítottuk: A BAZ Megyei Központi Kórház adatbázisából. Neurológiai, rehabilitációs, speciális nefrológiai (incontinentia-) ellátással foglalkozó osztályok és rendelések adataiból. Speciális általános és középiskolák, sérült gyermekek számára kialakított intézetek tanulói közül.

Az életkori határok 6 és 18 év voltak, a CP speciális jellemzői miatt. A teljes klinikai kép (korrekt diagnózis és társbetegségek megléte) körülbelül hatéves korban válik nyilvánvalóvá a CP-s betegekben. Eredetileg az egész CP-populáció komplex vizsgálatát terveztük, de a szülők több mint fele nem egyezett bele a személyes kommunikációba.

Rizikófaktorokat, a mozgássérülés súlyosságát (Gross Motor Function Classification System/GMFCS alapján), a típusokat és a társbetegségeket (epilepszia, intellektuális problémák, incontinentia, látás-, hallásproblémák, kontraktúrák) gyűjtöttük. A GMFCS score-t személyes vizsgálat, vagy az adatbázisban fellelhető adatok alapján állapítottuk meg. A CP gyakoriságát és a társbetegségeket a

1. táblázat. A rizikófaktorok gyakorisága (betegszám/%)

Rizikófaktorok	n	%
Koraszülöttség	70,00	30,97
Alacsony születési súly (< 2500 gramm)	67,00	29,64
Hypoxiás-ischaemiás encephalopathia	44,00	19,47
HIC	16,00	7,07
Hydrocephalus	14,00	6,19
Súlyos infekció	10,00	4,42
Fejlődési rendellenesség	6,00	2,65
Anyagcsere-betegség	2,00	0,88
Ikrek	7,00	3,09
Ismeretlen	85,00	37,61

Borsod megyei adatok és – abban az esetben, ahol nem volt elég saját adatunk – a szakirodalom alapján számítottuk ki (1–3. táblázat)^{9–11, 17}.

SZÁMÍTÁSI MÓDSZEREK

Először egy beteg esetén 0–18 éves kor között a direkt és nem direkt egészségügyi költségeket és a kieső családi jövedelmet határoztuk meg, majd ezek alapján az egyéves populációs költséget számítottuk ki. Az árkalkulációhoz magyar forintot (HUF) használtunk, amit 2012-es árfolyamon euróra váltottunk át (€).

Az egészségügyi ellátás számításai

A direkt medikális költség első tényezője a kórházi-intézeti ellátás. Kórházi költségek közé számítottuk a HBCS (homogén betegcsoport) besorolás alapján az újszülöttkori ellátást, a rehabilitációs kúrákat, az intézeti elhelyezést és a leggyakrabban szükséges műtéteket, az adductortenotomiát és az Achilles-tenotomiát^{18, 19}.

Járóbeteg-vizsgálat a koraszülött-gondozás, a fejlődésneurológia, a neurológia, a rehabilitáció, a szemészet, az ortopédia és a speciális vizsgálatok (audiológia, látási kiváltott válasz, elektroencefalográfia, koponya- és hasi ultrahang, agyi MRI és CT), melyek árát a rutinellátás alapján kalkuláltuk. A vizsgálatok mennyiségét a szakmailag indokolt gyakoriság alapján vettük figyelembe.

Járóbeteg-kezelés a fizioterápia, a masszázs, a speciális képzés, a korai fejlesztés és alkalmanként a botulinum toxin kezelés. A kezelések árát német pontértékben adják meg, ami a zárt egészségügyi kassza miatt rendszeresen változik.

A gyógyszeres kezelések közül csak a leggyakrabbakat számítottuk, epilepszia esetében egy olcsó

és egy drága gyógyszert átlagos dózisban számolva 1-től 18 évig, 10-től 60 kg eléréséig, a legelérhetőbb izomrelaxánsot hasonló paraméterekkel 1–18 év között, 10–60 testsúlykg eléréséig. A botulinum toxin kezelés háromhavonta ismételtető és leginkább kétoldali Achilles-kontraktúra esetén szükséges a műtét elkerülésére.

A segédeszköz-szükségletet a 2012-ben érvényes árlista alapján számítottuk, figyelembe véve a szükséges darabszámot, a kihordási időt. Minimum-maximum árak alapján az összes költséget, a térítési támogatás alapján a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEA – régebben Országos Egészségpénztár, OEP) költségét és a szülői költségeket elkülönítve mértük²⁰. Mivel a betegcsoport nem homogén, a segédeszköz-szükséglet sem az. Incontinentia 27%-ban fordul elő, pelenka, antidecubitus-matrac is elsősorban ennek a csoportnak szükséges. Hallókészülékre 20%-ban, szemüvegre változó mértékben, 40–75%-ban van szükség.

Nem egészségügyi költségek

Az otthon ápolt betegek szüleinek bevétele az első években a gyermekgondozási díj, majd a gyermekgondozási segély és az egyéb járulékok teszik ki, a szükséges utazások egy részét szintén téríti a társadalombiztosítás. A kieső szülői jövedelmet és adóbevételt a 2012-ben mért átlagkereset alapján számítottuk¹⁸.

Összegzések

Az ellátási költségeket 0–18 éves kor között egy gyermek esetében otthoni és intézeti, mindkét esetben minimum- és maximumáron számítottuk, figyelembe véve a társbetegségek és a szövődmények gyakoriságát. Az éves költséget és a 0–18 éves betegek költségét medián értékkel számítottuk. Direkt egészségügyi, szociális és indirekt egészségügyi költségeket állapítottunk meg¹⁹.

Nemzetgazdasági hatások

A CP-prevalencia és az átlagos éves költség alapján kiszámítottuk a CP-költség arányát a GDP-ben, a Teljes Egészségügyi és Szociális Költségvetésben és a közvetlen egészségügyi költségvetésben. Átlagértéket figyelembe véve kiszámítottuk a magyarországi CP-s betegek egy évre eső és a 0–18 év közötti ellátási költségeit és a kieső adóbevételt. Ezek alapján meghatároztuk az évenkénti részeseledést a Gyógyító megelőző közvetlen egészségügyi ellátásból és a szociális juttatásokból.

A diszkontarány 3% volt.

Eredmények

A CP EPIDEMIOLÓGIAI ADATAI

Először felkutattuk az 1994 és 2006 között született teljes Borsod-Abaúj-Zemplén megyei CP-populációt. 226 CP-beteget találtunk. A rizikófaktorok gyakorisága az **1. táblázatban** látható. Egy betegnek több rizikófaktor is lehetett. A leggyakoribb rizikófaktorok a koraszülöttség, az alacsony születési súly és a szülési asphyxia voltak.

A Borsod megyei adatokat alapul véve Magyarországon 0 és 18 éves kor között 3728 CP-beteg lehetett 2012-ben. A hiányzó adatokat a szakirodalom alapján számítottuk ki.

A Borsod megyei CP-prevalencia 2,1‰, az éves incidenciac 1,7:10 000.

A társbetegségek közül epilepszia 22%, incontinencia 27%, mentális eltérések 46%-ban fordultak elő (**2. táblázat**). A CP típusait, súlyosságát a nagy motoros skálához (GMFCS) viszonyítva a **3. táblázatban** mutatjuk be.

Nem volt elég saját adat a kontraktúrákról, hallás- és látásproblémákról.

2. táblázat. A *cerebralis paresis* epidemiológiai adatai Borsod megyében és az adatok kivetítése Magyarországra

	Borsod megye (betegszám/%) (6–18 év)	Magyarország** betegszám (0–18 év)
Népesség	107 787	1 775 416
CP-prevalencia	226 / 2,1‰	3728
Incidencia	19/1,7:10 000	207
Társbetegségek		
Epilepszia	49/ 22 %	745
Incontinencia	60/ 27 %	1006
Mentális eltérések	104/ 46 %	1715
Kontraktúrák*	113/ 50 %	1864
Halláskárosodás*	45/ 20 %	746
Szembetegségek*	124/ 55 %	2050

* Irodalom alapján számított értékek.

**Magyarországi adatok a Borsod megyei adatokhoz viszonyítva.

3. táblázat. A *cerebralis paresis* típusai és viszonyuk a GMFCS-pontszámhoz (%)

GMFCS (%)	I.	II.	III.	IV.	V.	Összes (betegszám/%)
CP típusok						
Spasticus egyoldali	8,8	8,8	0,4	0,9	0,0	19,0/43
Spasticus kétoldali	6,2	11,1	14,6	5,8	22,1	59,7/135
Ataxiás	0,4	5,8	0,9	0,4	0,4	8,0/18
Dystoniás	0,0	0,9	0,4	0,0	0,4	4,4/10
Choreoathetotikus	0,0	2,2	0,4	0,4	1,3	1,8/4
Nem besorolható	3,1	0,9	0,0	0,0	0,0	4,0/9

EGÉSZSÉGÜGYI KÖLTSÉGEK

A perinatalis ellátás ára 1–4,5 millió HUF (3448–15 517 €) között volt a legtöbb esetben. Az intenzív rehabilitáció ára 10,7 millió HUF (600,000 €) 18 éves korig. Speciális intézeti ellátás rehabilitációs kezeléssel 34,748 millió HUF (119 828 €). A kétoldali Achilles- és adductor tenotomia 89 544–249 471 HUF-ba (309 € és 859 €) került.

Járóbetegként végzett kezelések: a fizioterápia 1,73 millió HUF-ba (5966 €); masszázs 1,88 millió HUF-ba (6483 €); speciális képzés és korai fejlesztő terápia 34,748 millió HUF-ba (4828 €) kerültek. Ha szükséges, a botulinum toxin kezelés ára 2,1 millió HUF (7241 €).

Az olcsóbb antiepileptikum, a valproat ára 18 éves korig 5,90 millió HUF (20 345 €) volt, amiből 5,31 millió HUF-ot (18 310 €) fizetett a NEA és 590 ezer HUF-ot (2035 €) a szülők. A drágább antiepileptikum, a levetiracetam ára 41,54 millió HUF (143 241 €), ez magába foglalja a rendszer által támogatott 27,95 millió (96 379 €) és a 13,36 millió HUF (46 862 €) szülői költséget. A leggyakrabban használt izomrelaxáns a baclofen volt, ami 469 893

HUF-ba (1,620 €) került 18 éves korig, ebből 328 970 HUF (1134 €) az állami költség. A botulinum toxin injekció nem támogatott, összköltsége elérheti a 42 millió HUF-ot (144 828 €).

A segédeszközök teljes ára 6,81–11,43 millió HUF (23 483–39 414 €) között mozog, ennek a 80%-a a NEA-tól ered. A hallókészülékek 98%-os szinten támogatottak, de hatszoros árkülönbség is előfordul: 168 ezer – 930 ezer HUF (579–46 500 €). A szemüvegeken nincs támogatás, árak 105–280 ezer HUF (362–965 €) között mozog.

A járóbeteg-rendelések ára várhatóan 542 911 HUF (1872 €) – 197 vizsgálat/18 év alatt.

Az alap számítási adatok és táblák a levelező szerzőnél elérhetőek.

A szülői bevételben a családi pótlékot, gyermekgondozási díjat (GYED), gyermekellátási segélyt (GYES), és más szociális támogatást figyelembe véve, a gyermek 18 éves koráig 10,24 millió HUF-ot (35 310 €) számítottunk. Az utazási költség körülbelül egymillió HUF (3448 €) volt. Az elvesztett jövedelem 42,82 millió HUF (147 655 €), figyelembe véve a 2012-es magyarországi átlagkeresetet, ami 217,8 ezer HUF (748 €) volt. A szülői nettó jövedelemkiesés 27,36 millió HUF (94 345 €), a kieső adó és járulék 14,46 millió HUF (49 862 €) volt.

ÖSSZEGZÉSEK

Összegezve a különböző költségeket, egy gyermek otthoni ellátása 18 éves korig 42,85–90,29 millió HUF-ba (147 748–311 359 €) kerül. A súlyos betegek intézeti ellátása 56,98–101,02 millió HUF (196 475–48 327 €), 73 millió HUF (251 724 €) átlagértékkel. A teljes összeg átlagosan 88,57 millió HUF (305 425 €), ami magába foglalja az ápoló szülő jövedelemkiesését is (**4. táblázat**).

A CP-KÖLTSÉG ARÁNYA A NEMZETI KÖLTSÉGVETÉSBEN

Mit jelent ez nemzetgazdasági szinten? 2012-ben a GDP 28 627 889 millió HUF (98,717 millió €) volt; ebből 0,525‰ a teljes Egészségügyi és Szociális Költségvetés (1 719 572,9 millió HUF, 5861 millió €), amiből 0,88‰-ot (52,13 millió €) költött a költségvetés a CP-betegekre és családjukra. A Gyógyító megelőző eljárások összege 824 760 millió HUF (2844 millió €) volt; ennek az összegnek 1,83%-a volt a CP direkt egészségügyi költsége (**4–5. táblázat**). Az idősebb populációra költött összeget az élettartamot figyelembe véve 2–4-szeres összegben lehet meghatározni.

A CP költségeit Magyarországon még nem mérték fel. A zárt egészségügyi kassza behatárolja a költségkereteket. A felméréshez pontos epidemiológiai adatokra volt szükség, ezeket sok forrásból két évig gyűjtöttük össze. Tanulmányunk meghatározta a CP gyakoriságát, típusait, súlyosságát és a legfontosabb társbetegségek arányát Magyarországon. Ezen adatok alapján a CP költségeit 18 éves korig minimum-maximum értékekkel, otthoni és intézeti ellátás alapján számítottuk ki. A CP-költség ismeretében jobban meg lehet tervezni a felhasználást. Az összeg nagysága felveti a primer prevenció fontosságát. Bár az elsődleges cél a CP-költség meghatározása volt, sok statisztikai adatot kutattunk fel a CP epidemiológiájáról. Új tényeket ismertettünk, beleértve a rizikófaktorok arányát és a GMFCS-megoszlást a CP-populáción belül. Jól ismert tény, hogy a CP gyakrabban jelentkezik a koraszülöttek között. A teljes CP-populációt tanulmányozva úgy találtuk, hogy a koraszülöttség a betegek közel egyharmadában fordul elő. Az alacsony születési súly és a szülési asphyxia szintén nagy arányban fordult elő. A prevalencia Borsod megyében 2,1‰, ami a nemzetközi adatok alsó értékéhez közelít. Kevesebb spasticus egyoldali CP fordult elő, a súlyos formák (GMFCS 3–5.) leginkább a spasticus kétoldali CP-típusban alakultak ki^{1–6}. Úgy véljük, hogy az epidemiológiai kutatást az ország egész területére ki kellene terjeszteni.

A CP árát viszonylag kevesen vizsgálják, főleg európai, távol-keleti, ausztrál és új-zélandi értékek ismertek^{5, 10, 21–26}. Számításaink szerint Magyarországon 18 éves korig egy beteg 73 millió HUF-ba (251 724 €) kerül. A betegség jellegéből következően a korai életkorban nagyobbak a költségek; a költségek élethosszig 3–4-szer akkora, mint 0–18 évig; a várható magyar élethosszig tartó összeg közelít a dán értékhez. A koreai tanulmány szerint egy CP-beteg 1,8-szer annyiba kerül, mint az átlag-

4. táblázat. Az egészségügyi ellátás költségei 0–18 éves kor között (1/beteg/HUF)

Költség	Medián	Otthoni ellátás Minimális	Maximális	Intézeti ellátás Minimális	Maximális
Egészségügyi ellátás	34 444 649	21 654 944	25 182 156	43 702 145	47 229 354
Segédeszköz	9 119 201	6 808 359	11 430 040	6 808 359	11 430 040
Gyógyszerek	24 191 783	6 373 678	42 009 887	6 373 678	42 009 887
Hallókészülék	109 799,8	33 599,4	186 000,2	33 599,4	186 000,2
Szemüveg	10 9425,7	59 850,2	159 001,2	59 850,2	159 598,6
Családi juttatások	4 538 735	7 916 400	10 238 543	0	0
Útiköltség	272 159,2	0	1088640	0	0
Teljes költség (HUF)	72 999 960	42 846 920	90 294 110	56 977 750	1,01E + 08
Jövedelemkiesés	31579840				

5. táblázat. A cereбрalis paresis költségei különböző országokban egységesen
şeuróba (€) átváltva^{6, 11, 21–24}

Ország	Éves állami költség/ CP-beteg	GDP	Élethosszig tartó költség/fő	Egészségügyi ellátás	Bevételi veszteség
Dánia	16–170001	NI	♂: 860 000 ♀: 800 000	66 155 65 258	332 973 261 597
Hollandia ²	40 265/gyermek ²			1573.4	38 691
USA	13 968–15 520 ¹		714 696	72 898	576 045
Dél-Korea	1164 – 1552 ³ 621 – 1086 ⁴	20473			
Kína			52026	1561 ¹	483831
Ausztrália	36 100	0,14%		697	17960
Új-Zéland	29 204	0,14%	2147546		
UK	15125				
Magyarország ²	13 984	0,525‰	251 724	62 352,15	57170,4

Jelölések: 1: irodalom alapján számított, 2: 0–18 év, 3: fiatalok–0–18 év között 3 életszakaszra bontva, 4: felnőtt, NI: nem ismert, US: Egyesült Államok, UK: Egyesült Királyság. Valuta átváltási értékek: US dollár: 1,29, UK font: 0.83, Ausztrál dollár: 1.21, Új Zélandi dollár: 1,45, magyar forint: 290.

népesség, és a spasticus CP-beteg sokkal – 1,4-szer – drágább a spasticus hemiplegiánál⁵.

Az élethosszig tartó költségek tetemesek, összegük országonként változó. A fejlettebb, kiterjedt biztosítással rendelkező országokban (USA, Dánia, Hollandia) magasabb összeget költenek speciális ellátásokra, szociális támogatásra, utazásra, a koreai és kínai értékek alacsonyabbak, míg a magyar érték a kettő között van^{5, 10, 21–26}. A szórás egyik oka, hogy a legtöbb ország beszámítja az élethosszig számított költségekbe a kieső szülői, majd saját jövedelmet. Mivel ez egy virtuális összeg, nem jelenik meg a költségvetésben sem. Átlagkeresetek alapján számítják, ezért igen megtévesztő lehet, torzíthatja az értékeket (5. táblázat). A betegcsoport fontosságát mutatja, hogy Ausztráliában és Új-Zélandon a GDP 0,14%-át költik ellátására, hazánkban 18 éves korig a GDP 0,1%-át, a kieső jövedelmet is beszámítva 0,12%-át^{24, 25}.

Legjobban talán az éves finansziális költség hasonlítható össze. Nagy a szórás 800 US dollártól 42 326 NZ dollárig, hazánk a középmezőnyben helyezkedik el. A kórházi és egyéb orvosi költségek magasak hazánkban, amit az intézeti elhelyezés magasabb ára okoz. A CP-s gyerekek ápolása, oktatása felerészben speciális iskolákban, bennlakásos intézményekben történik. Az USA-ban évente fejenként 10-szer annyit költenek CP-s betegekre, mint az átlagnépességre. CP és mentális érintettség esetén akár 26-szoros lehet a különbség^{10, 27}.

A kieső jövedelem a legnehezebben megfogható tétel. Ez Dániában az összes CP-költség 1/3-át adja, míg Kínában 93%-át^{21–24}. Hollandiában 11-szeresre becsülik azt az összeget, amit az orvosi szektoron kívül költenek²³.

A CP rizikófaktorai közül a legjelentősebb mutató a koraszülöttség mellett az alacsony születési súllyal világra jött gyermekek aránya az összes élve született gyermekek számához viszonyítva. Ebben a mutatóban Magyarországon 2005 óta enyhén növekvő tendencia figyelhető meg, jelenleg 8,5% körül van a teljes újszülött népességben, míg a koraszülöttség tartósan 9% körül mozog. Mindkét érték 10–20%-kal magasabb, mint az európai uniós átlagértékek. A terhesgondozást és a gyermeknevelést az állam állampolgári jogon finanszírozza. Ennek ellenére sok a gondozatlan terhesség, a fiatalok anyja és a dohányzó család, ami mind fokozza a koraszülöttség, az alacsony születési súly és az egyéb komplikációk arányát¹⁵. Ha intenzív társadalompolitikával legalább 10%-os csökkenést el lehetne érni, az mérhető megtakarítást jelentene a társadalomnak, ennek az összegnek (évente 923 millió HUF) fele-harmada elég lenne a prevenciók oktatására, felvilágosításra.

Magyarországon 2013-tól a CP-betegek szülei körében fokozott igény jelentkezett a szelektív dorsalis rhizotomia (SDR műtét) elvégzésére, jelentős médiapropaganda is folyt. Bár az SDR műtét előnye a hagyományos kezelésekkel szemben még nem egyértelmű, kevés a bizonyítékokon alapuló vizsgálat, a spaszticitás és a fájdalomcsökkenés bizonyított^{12–14, 27}. A műtėti igényeket az NEA külföldi kezelésre elkülönített kasszájából fedezték. Az SDR műtét és az azt követő intenzív rehabilitációs kezelés ára a világban különböző mértékű – az Egyesült Államokban 130 000 \$, Nagy-Britanniában 24 000 £, Ausztráliában 71 479 Aus\$, de külföldieknek így a NEA-nak is teljes összeget kell térítenie²⁷. Saját számításaink alapján egy itthon végzett műtét és az utána szükséges kétéves intenzív rehabi-

litációs kezelés nem emeli meg jelentősen a költségeket, és a töredékébe kerül az összes külföldön végzett műtéti igény kielégítésének, ami évi körülbelül 50 beteget jelent, és ha Magyarországon nem érhető el az ellátás, a biztosított betegek esetében a NEA-nak ki kell fizetni a külföldi kezelés árát.

LIMITÁCIÓK

A CP-betegek felkutatása során nyert friss adatok – rizikófaktorok gyakorisága, prevalencia – alkalmasság országos és nemzetközi összehasonlításra, mivel a perinatalis ellátás egyik mérőszámaként működhetnek. Erőssége még a tanulmányunknak, hogy a CP-költség elemzési modellje reprodukálható, nem szükséges hozzá országos CP-regiszter. Az árváltozások, támogatások, kihordási idők cserélhetők. A nemzetgazdasági hatások aránya a zárt egészségügyi és szociális kasszán belül követhető. Hasonló adatok csak Ausztráliából és Új-Zélandról érhetők el^{24, 25}.

Gyengesége a tanulmányunknak, hogy a számított értékek mind az alacsony, mind a maximális ellátási kategóriában átlagértékek. Nem elég árnyaltak, és szélső értékekről nem adnak felvilágosítást. Így például egy távoli elmaradt faluban élő gyermek lehet, hogy a szükséges kezelésekhez sem jut elégséges mértékben hozzá, részben a közlekedési nehézségek, részben a szülők érdektelensége, képzetlensége miatt. A másik véglet az a szülő, aki a sokszorosát költi magánkezelésekre – ez sem jelenik meg a költségekben. A CP-beteg immunológiai is gyengébb és gyakrabban szenved akut betegségektől, kórházi kezelésre is gyakrabban szorul.

A szülői jövedelemkiesés is változó lehet. Míg egy képzett személy akár az átlagkereset többszörösét is megkeresné, egy munkanélkülinek már a jelenlegi szociális támogatások is segítenek a megélhetésben.

Következtetések

A CP viszonylag ritka állapot, de költségei az egészségügyi ellátásból jelentős részt használnak

fel. A jövőbeli kutatások szempontjából hasznos lenne felállítani egy hazai CP-regisztert. Pontos számításokat lehetne végezni az egyéni biztosítási szám alkalmazásával. A CP-betegek egyéni költségeit, a CP-populáció éves költségét és az életkori szakaszok egyes különbségeit lehetne felmérni.

Az otthonlét segít a betegeknek a közösségi integrációban, javítja a szociális kommunikációt, növeli az elfogadottságot. Ha egy gyermeket intézetben nevelnek, sokkal sérülékenyebbé válik, kevésbé képes integrálódni, ami fokozott érzékenységhoz és önértékelési zavarokhoz vezethet. Számításaink szerint a sérült gyermeknek jobb az otthoni ellátás, mint bármilyen intézeti – a gyermek érdekét és a gazdasági szempontot is figyelembe véve.

A koraszülöttség és a születés előtti gondozás fokozása, esetleg szigorítása néhány éven belül jelentős megtakarítást eredményezhet, amit a meglévő CP-betegek életminőségének javítására lehet fordítani.

TÁMOGATÁSOK, ÖSSZEFÉRHETETLENSÉG, KIZÁRÓ OKOK

A szerzők és intézményeik nem kaptak fizetést vagy szolgáltatást harmadik féltől (kormányzat, kereskedelmi, magánalapítvány stb.), vagy a benyújtott munka bármely vonatkozásáért (beleértve, de nem kizárólagosan a támogatásokat, az adatmegfigyelő táblát, a tanulmánytervezést, a kéziratkészítést, statisztikai elemzést stb.) semmikor. A szerzők kijelentik, hogy nincs összeférhetetlenségük. A szerzőknek nincs kizáró okuk.

SZERZŐI MUNKAMEGOSZTÁS

Az eredeti ötlet kidolgozását, az adatgyűjtést és adatbevitelt F. M. végezte. Az epilepszia költségszámítása H. K. ötlete alapján történt. A statisztikai elemzést F. M. kivitelezte, V. B. ellenőrizte. Minden szerző részt vett az adatok értelmezésében és a közlemény írásában. Minden szerző elolvasta és elfogadta a végleges kéziratot. Angol anyanyelvi lektor ellenőrizte az angol szöveg nyelvtanát és nyelvhelyességét.

IRODALOM

1. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev Med Child Neurol 2014;56(1):59-65. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12268>
2. Bhasin TK, Brocksen S, Avchen RN, Van Naarden Braun K. Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years - Metropolitan Atlanta Developmental

Disabilities Surveillance Program, 1996 and 2000. MMWR. Surveillance Summaries. 2006;55(1):1-9.

3. Paneth N, Hong T, Korzeniewski S. The descriptive epidemiology of cerebral palsy. Clinics in Perinatology 2006;33(2):251-67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2006.03.011>
4. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. Pediatrics 2002;110(6):1220-5. <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1220>

5. Park MS, Kim SJ, Chung CY, Kwon DG, Choi IH, Lee KM. Prevalence and lifetime healthcare cost of cerebral palsy in South Korea. *Health Policy* 2011;100(2-3):234-8. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.09.010>
6. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, et al. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE) collaboration of european cerebral palsy registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003;362(9390):1106-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14466-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14466-2)
7. Fejes M, Szűts Á, Cserenyák J, Lombay B. Epidemiologic status of cerebral palsy in our county with ultrasound follow-up. *Year Book of Pediatric Radiology* 2001;12-13, 41-49.
8. Blair E, Stanley FJ. Issues in the classification and epidemiology of cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1997;3:84-193. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2779\(1997\)3:2<184::AID-MRDD10>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(1997)3:2<184::AID-MRDD10>3.0.CO;2-R)
9. Shafer S, Moss K. Cerebral palsy and children with vision and hearing loss. *Fall* 1998;3(4) Available from: <http://www.tsbvi.edu/seehea/fall98/cpvh.htm>.
10. Data & Statistics for Cerebral Palsy. Centers for disease control and prevention, CDC 24/7: Saving Lives Protecting PeopleTM. Available from: www.cdc.gov/ncbddd/cp/data.html
11. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwa N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2003;18(3): 174-9. <https://doi.org/10.1177/08830738030180030601>
12. Azopardi D, Strohm B, Marlow N et al for the TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315788>
13. Liptak GS, Accardo PJ. Health and social outcomes of children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2004;145(2 Suppl):S36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.021>
14. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, Steinbok P, Wright V, Reiner A, et al. Selective dorsal rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(1):17-25. <https://doi.org/10.1017/S0012162201001608> <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00254.x>
15. Escalona SK. Babies at double hazard: early development of infants at biologic and social risk. *Pediatrics* 1982;70(5):670-6.
16. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2003;289(6):705-11.
17. Tájékoztató Borsod-Abaúj-Zemplén megye demográfiai helyzetének alakulásáról. Available from: http://www.baz.hu/content/cont_53b16a545be060.26112049/1404_11_KSH_taj_BAZ_megye_demografia.pdf
18. Statistical Yearbook of Hungary. 2013. 2013;18:174-179. Available from: http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszak-ki/evkonyv/evkonyv_2013.pdf
19. Bende H, Dénes E, Gulyás G, Serenyák I, Szabó A. Hungarian Health and Social Budget Statistical Yearbook. HU ISSN 1785.6949, Budapest 2013. Available from: <http://www.NEA.hu/data/cms983608/ZSEBK2012.pdf>.
20. Publikus gysetörzs - 2012. január. Társadalombiztosítási támogatással rendelhető és kiszolgálható gyógyászati segédeszközök. [Supported aid equipments valid price list of 2012.] Available from: http://www.NEA.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogat/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/puphag/archivum/Archivum_2012.html
21. Hoving MA, Evers SM, Ament AJ, van Raak EP, Vles JS, Dutch Group on Child Spasticity. Intractable spastic cerebral palsy in children: a Dutch cost of illness study. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(5):397-8. PMID:17503555 <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00397.x>
22. Kruse M, Michelsen SI, Flachs EM, Brønnum-Hansen H, Madsen M, Uldall P, et al. Lifetime costs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(8):622-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03190.x>
23. Wang B, Chen Y, Zhang J, Li J, Guo Y, Hailey D. A preliminary study into the economic burden of cerebral palsy in China. *Health Policy* 2008; 87(2):223-34. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2008.01.001>
24. Access Economics (2008). The economic impact of cerebral palsy in Australia in 2007. Available from: <https://www.deloitteaccess-economics.com.au/uploads/File/The%20economic%20impact%20of%20cerebral%20palsy%20in%20Australia%20in%202007.pdf> [Accessed March 5,2013]
25. Blakely M, Deacon R, Stone E, Burrett M. 180 Degrees Consulting. Benefits of adult conductive education. For adults with cerebral palsy in the Canterbury Region. 2015. Available from: http://www.conductive-education.org.nz/ACET_Final_Report.pdf
26. Kancherla V, Amendah DD, Grosse SD, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K. Medical expenditures attributable to cerebral palsy and intellectual disability among Medicaid-enrolled children. *Res Dev Disabil* 2012;33(3):832-40. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.12.001>
27. Webb P. Best Evidence report: Selective dorsal rhizotomy for spasticity in cerebral palsy; EEST Work Ref. No:044, Welsh Health Specialised Services Committee. Ed: dr. Geoffrey Carroll, 2012.

AZ AGYDAGANAT MŰTÉTI KEZELÉSÉT KÖVETŐ REHABILITÁCIÓ LEHETŐSÉGE, EREDMÉNYEI

DÉNES Zoltán, TARJÁNYI Szilvia, NAGY Helga

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Agysérültek Rehabilitációs Osztálya, Budapest

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0123> | www.elitmed.hu

REHABILITATION POSSIBILITIES AND RESULTS AFTER NEUROSURGICAL INTERVENTION OF BRAIN TUMORS

Dénes Z, MD, PhD; Tarjányi Sz, MD; Nagy H, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):123-129.

Célkitűzés – Az agydaganat műtéti kezelése utáni rehabilitáció lehetőségének, szükségességének, eredményességének vizsgálata, saját tapasztalatok közzététele.

A vizsgálat módszere – Retrospektív leíró vizsgálat.

A vizsgálat alanyai – Agydaganat idegsebészeti műtéti eltávolítását követően az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Agysérültek Rehabilitációs Osztályán kezelt betegek, 2001. január 1. és 2016. december 31. közötti időszakban.

Eredmények – A vizsgált 16 éves időszakban az osztályon kezelt közel 4500 betegből 84 rehabilitációját végezték agydaganat idegsebészeti eltávolítása után.

A 34 férfi és 50 nő átlagéletkora 58 év (20–91) volt. Az eltávolított daganatok közül szövettanilag 57 benignus elváltozás, 27 malignoma, ebből hat más szervből származó agyi metasztázis volt. A betegek rehabilitációs átvételére átlagosan a műtét utáni 41. napon (10–139) került sor. A vezető klinikai tünetek felvételkor: hemiparesis (64 eset), kognitív problémák (26), dysphagia (23), aphasia (16), ataxia (15), tetraparesis (5), paraparesis (1). Az osztályon végzett rehabilitációs tevékenység rehabilitációs szakorvos vezetésével multidiszciplináris teammunka keretében történt. A felvételi Barthel-index átlaga 35, a kibocsátási 75 volt. A kórházi rehabilitáció átlagosan 49 (2–193) napig tartott. Kibocsátáskor 73 esetben javulást tapasztaltak az önállósági képességben, kilenc esetben lényeges változás nem történt, míg két beteg állapota romlott.

Következtetések – Agydaganat műtéti eltávolítását követő funkciózavarok miatt szükség lehet kórházi rehabilitációs kezelésre. Az idegsebészeti műtét után elengedhetetlen a sebész, a rehabilitációs szakember, a beteg és hozzátartozója bevonásával végzett konzultáció a reális rehabilitációs célok kitűzése érdekében. Malignomák

Objectives – Authors examined the rehabilitation possibilities, necessities, and results of patients after operation with brain tumor, and report their experiences.

Method – Retrospective, descriptive study at the Brain Injury Rehabilitation Unit, in National Institute for Medical Rehabilitation.

Patients – Patients were admitted consecutively after rehabilitation consultation, from different hospitals, following surgical intervention of brain tumors, between 01 January 2001 and 31 December 2016. Patients participated in a postacute inpatient rehabilitation program, in multidisciplinary team-work, led by Physical and Rehabilitation Medicine specialist included the following activities: rehabilitation nursing, physical, occupational, speech, psychological and neuropsychological therapy.

Results – At the rehabilitation unit, in the sixteen-year period 84 patients were treated after operation with brain tumor.

Patients arrived at the unit after an average of 41 days to the time of the surgical intervention (range: 10-139 days), and the mean length of rehabilitation stay was 49 days (range: 2-193 days). The mean age of patients was 58 years (20-91), who were 34 men and 50 women. The main symptoms were hemiparesis (64), cognitive problems (26), dysphagia (23), aphasia (16), ataxia (15), tetraparesis (5), and paraparesis (1). The mean Barthel Index at the time of admission was 35 points, whereas this value was 75 points at discharge. After the inpatient rehabilitation, 73 patients improved functionally, the status of 9 patients did not show clinically relevant changes, and 2 patients deteriorated.

During the rehabilitation 10 patients required urgent inter-hospital transfer to brain surgery units, 9 patients continued their oncological treatment, two patients continued rehabilitation treatment at another rehabilitation unit, and after rehabilitation 73 patients were discharged to their homes.

Levelező szerző (correspondent): Dr. DÉNES Zoltán, Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Agysérültek Rehabilitációs Osztálya; 1528 Budapest, Szanatórium utca 19. Telefon: (06-30) 270-7565, e-mail: z.denes@rehabint.hu <http://orcid.org/0000-0003-3479-9159>

Érkezett: 2017. november 16. Elfogadva: 2018. március 26.

esetében nélkülözhetetlen az onkológus szakemberrel történő egyeztetés a várható kimenetel és az onkológiai kezelés szervezése miatt. A szerzők tapasztalata alapján az agydaganat műtéti eltávolítását követő multidiszciplináris rehabilitációs kezelés osztályukon eredményes volt.

Kulcsszavak: rehabilitáció, agydaganat, műtéti beavatkozás, idegsebészet

Az agydaganatok ugyan nem tekinthetők ritka betegségnek, de a daganatos megbetegedések kisebb csoportját alkotják, az összes malignomák alig 2%-át teszik ki¹. A malignus agydaganatok 50%-a primer, a másik fele metasztatikus eredetű². Észak-Amerikában 17 000 lakosnál észlelnek malignus agydaganatot évente, a halálozás 13–15 000 fő/év¹. Az agydaganatok különleges jelentőségét az elhelyezkedésük adja, mert központi idegrendszeri károsodást okozva súlyos funkciózavarhoz, fogyatékosághoz és az életminőség romlásához vezethetnek¹.

A funkciózavar miatti rehabilitációs kezelési szükséglet általában a daganat idegsebészi eltávolítása után merül fel, de előfordulhat onkológiai, radio- vagy kemoterápia után is. Az elmúlt évtizedben a képalkotó diagnosztika fejlődésével a daganatok egyre korábbi és pontosabb felismerése vált lehetővé. A műtéti beavatkozások az újabb kezelési eljárásokkal kiegészítve (immunterápia) egyre eredményesebbé váltak, így a rossz prognózisú, rettegett agydaganatos betegség kezelhető, a beteg és családja számára is jobb gyógyulási lehetőséget, perspektívát adó betegséggé vált. Mindezeket figyelembe véve a rehabilitációnak egyre nagyobb szerepe van, még a malignus daganatok esetében is. A primer agydaganat vagy metasztázis kezelése során kialakuló különböző funkciózavarok, fogyatékoság miatt szükségessé váló rehabilitációs kezelés nem tartozik a gyakori, rutin rehabilitációs feladatok közé, még olyan nagy, neurorehabilitációra szakosodott intézetben sem, mint az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet (OORI)³. Ha az országos rehabilitációs esetszámot tekintjük, ami évi közel 98 000 eset, akkor is nagyon kisszámú tevékenység, csak néhány ezrelék⁴. Bár az agydaganat műtéti kezelését követő rehabilitáció kis betegcsoportot érintő problémának tekinthető, mégis jelentős kihívásnak tekintjük az évi 6–10 esetünket. Növekvő rehabilitációs igényt észlelünk a betegek és családjuk, vala-

Conclusions – Inpatient rehabilitation treatment could be necessary after operation of patients with brain tumor especially when functional disorders (disability) are present. Consultation is obligatory among the neurosurgeon, rehabilitation physician and the patient to set realistic rehabilitation goals and determine place and method of rehabilitation treatment, but even at malignancies cooperation with oncological specialist also needed. Authors' experience shows benefits of multidisciplinary rehabilitation for patients after brain tumor surgery.

Keywords: rehabilitation, brain tumor, surgical intervention, neurosurgery

mint az idegsebészek részéről egyaránt. Az idegsebészeti műtéti eljárások, a technikai fejlődés (sugársebészet, gammakés) és az idegsebészekkel, onkológusokkal való szorosabb együttműködés következtében a kollégák egyre több beteget irányítanak a rehabilitáció felé. Az agydaganat műtéti eltávolítását követő funkciózavar miatti rehabilitáció felkészültséget, alapvető tájékozottságot igényel a rehabilitációs szakemberek részéről az agydaganatok, azok viselkedése és kezelése területén.

Optimális esetben a benignus agydaganat teljes eltávolítását követő rehabilitáció egyszeri károsodás utáni rehabilitációs programnak tekinthető, azonban az esetek egy részében a daganat teljes eltávolítása technikailag nem lehetséges. A daganat növekedése során újra panaszt/tüneteket okoz, ezért további operációkra lehet szükség. Új, esetleg súlyosabb funkciózavarok keletkezhetnek, ami további rehabilitációs kezelési igénnyel jár. Egyes daganattípusok a kiújulás során viselkedésileg és szövettanilag megváltoznak (malignizálódnak). Ezekben az esetekben az onkológiai kezelés is változhat, de módosulhat a rehabilitációs célkitűzés is, ilyenkor különösen fontos a konzultáció és a szoros együttműködés az idegsebész, onkológus, patológus és rehabilitációs szakember között.

A beteg rehabilitáció felé indítását az ellátó idegsebész vagy onkológus kollégáknak kell kezdeményezniük, és a rehabilitációs szakorvos személyes konzultációja, betegvizsgálata után kerülhet a beteg rehabilitációs programba. A rehabilitációs szakember feladata annak eldöntése is, hogy a funkciózavar miatti rehabilitációs kezelés fekvőbeteg-intézetben vagy nappali kórházi ellátás keretén belül, esetleg a beteg otthonában a leoptimálisabb. Ma Magyarországon a rehabilitációs kezelés legnagyobb része fekvőbeteg-ellátás keretében történik. Nappali kórházi kezelésre csak nagyon kevés a lehetőség, hiszen országosan mindössze 226 ágy áll rendelkezésre⁴.

A családorvosok által irányított Otthonápolási Szolgálat keretében, a szakápolás mellett szinte csak gyógytorna igényelhető, de ennél is jelentős területi ellátási különbségek (hiányok) tapasztalhatók, a rehabilitációs team többi tagja pedig nem áll rendelkezésre. Szakmapolitikailag a nappali kórházi férőhelyek növelése és az otthoni rehabilitáció fejlesztése lenne optimális.

A közlemény célja a szakirodalom áttekintése mellett az agydaganat műtéti kezelése utáni rehabilitációs tevékenységgel kapcsolatos saját tapasztalatok közzététele.

Betegek és módszer

A vizsgálat az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet Agysérültek Rehabilitációs Osztályán, 2001. január 1. és 2016. december 31. között történt a fekvőbetegek körében. Agydaganat és agyi metasztázis miatt, az ország különböző idegsebészeti osztályain operált és ezután rehabilitációra átvett betegek adatainak összegyűjtését és elemzését végeztük el. Az átvétel után a betegek komplex rehabilitációs programban vettek részt az egyéb eredetű, heveny agykárosodást szenvedett (stroke, baleset okozta agysérülés) beteggel együtt. Az osztályon végzett rehabilitációs tevékenység rehabilitációs szakorvos vezetésével multidiszciplináris teammunka keretében történt, ápoló, gyógytornász, konduktor, szomatopedagógus, ergoterapeuta, neu-

ropszichológus, pszichológus, logopédus, zeneterapeuta és szociális munkás együttműködésével.

Eredmények

A vizsgált 16 éves időszakban a súlyos agysérült betegek rehabilitációjára szakosodott osztályon a fekvőbeteg-ellátás során rehabilitációs kezelésben részesült közel 4500 beteg közül mindössze 84 beteg (2%) volt, aki agydaganat vagy agyi metasztázis miatti műtéti beavatkozás után, funkciózavar miatt vett részt rehabilitációs programban. Az operált 34 férfi és 50 nő átlagéletkora 58 év (20–91) volt. Az eltávolított daganatok közül szövettanilag 57 benignus elváltozás, 27 malignoma, ebből hat más szervből származó agyi metasztázis volt. A részletes kezelési adatokat az **1. táblázatban** foglaltuk össze. A malignus daganattal operált betegek esetében a kórházi tartózkodás ideje a rehabilitációs osztályon rövidebb volt, mint a benignus daganatok esetében, a betegek jelentős része onkológiai kezelésre került hazabocsátása előtt, valamint akut osztályra történő visszahelyezésre is gyakrabban volt szükség. A benignus daganatok szövettani típusa és esetszáma a következő volt: meningeoma 29, astrocytoma 6, schwannoma (acusticus neurinoma) 6, glioma 5, hypophysisadenoma 3, ependymoma 2, craniopharyngeoma 2, egyéb: epydermoid cysta, koloid cysta, chordoma, corpus pineale tumor. A szövettanilag malignusnak véleményezett tumorok esetében

1. táblázat. A két daganattípus-csoport részletes rehabilitációs adatai külön és együtt

	Benignomák	Malignomák	Együtt
Esetszám	57	27	84
Átlagéletkor (év)	56 (20–91)	61 (26–83)	58 (20–91)
Műtét utáni átvételi idő (nap)	43 (10–126)	42 (10–139)	42 (10–139)
Rehabilitáció ideje (nap)	57 (7–193)	37 (2–123)	49 (2–193)
Barthel-index javulása	40 → 80	30 → 70	35 → 75
Állapotjavulás (eset)	52	21	73
Otthonába távozott	52	11	63
Nem tervezett áthelyezés száma (%)	5 (9%)	5 (18%)	10 (12%)
Gyógyszeres kezelést igénylő epilepsziás roham kialakulása (eset)	15	14	29
Szövettani diagnózis	meningeoma 29, astrocytoma 6, schwannoma (acusticus neurinoma) 6, glioma 5, hypophysisadenoma 3, craniopharyngeoma 2, ependymoma 2, egyéb: epydermoid cysta, koloid cysta, corpus pineale tumor, chordoma	glioblastoma multiforme 13, meningeoma (grade III–IV) 6, astrocytoma (grade III) 2, metasztázis 6: tüdőcarcinoma 2, adenocarcinoma (nem pontosított) 1, coloncarcinoma 1, carcinoma (nem pontosítható) 1, seminoma 1	

18 beteg az első műtétjét követően került rehabilitációra, míg kilenc beteg reoperáció után. A szövettani diagnózisok esetszáma: glioblastoma multiforme 13, meningeoma (grade III–IV.) 6, astrocytoma (grade III.) 2, a metasztázisok esetében: tüdőcarcinoma 2, adenocarcinoma 1, colonicarcinoma 1, carcinoma (pontosabban nem meghatározott) 1, seminoma 1. Az összes átvett beteg esetében a műtéti beavatkozást 64 esetben első alkalommal, míg 20 esetben reoperációként végezték. A betegek átvételére átlagosan a műtét utáni 41. napon (10–139) került sor. A vezető klinikai tünetek felvételkor: hemiparesis (64 eset), kognitív problémák (26), dysphagia (23), aphasia (16), ataxia (15), tetraparesis (5), paraparesis (1). A felvételi Barthel-index átlagát 35-nek, a kibocsátást 75-nek találtuk. Az ápolási idő a rehabilitációs osztályunkon átlagosan 49 (2–193) nap volt. Gyógyszeres kezelés beállítását igénylő epilepszia 29 beteg esetében alakult ki. Kibocsátáskor 73 esetben javulást tapasztaltunk az önellátási képességekben, kilenc esetben lényeges változás nem történt, míg két beteg állapota romlott. A betegek közül 63 otthonába távozott, kilenc onkológiai kezelését folytatta. Két esetben másik rehabilitációs osztály folytatta tovább a már megkezdett rehabilitációt, míg 10 beteget akut osztályra kellett áthelyezni (nem tervezett áthelyezés). Az aphasiás, dysarthriás, dysphagiás betegekkel alapvetően a logopédusok foglalkoztak, de a zeneterapeuta is gyakran tudott segíteni az aphasiás betegek fejlesztésében. Ambuláns logopédiai kezelést nem folytattunk a szűkös kapacitás miatt, kibocsátás után a területi logopédiákon javasoltuk, szükség esetén, a további kezelést. A kognitív zavar kezelése neuropszichológus vezetésével történt, a fejlesztésben részt vett szomatopedagógus, ergoterapeuta, zeneterapeuta is. Klinikai szakpszichológus segítette a betegséggel, az élethelyzettel történő megküzdést. A benignus csoportban 10 aphasiás és 17 kognitív tünetes beteg volt, akikkel logopédus, neuropszichológus foglalkozott. Ezen betegek esetében a FIM (Functional Independence Measure) skála kommunikációs és szociális-kognitív részében átlag 5 és 4 pontos javulás volt a bontfekvés alatt. A malignus csoportban 6 afáziás és 9 kognitív tünetes beteg esetében 3 és 5 pont volt a javulás mértéke a FIM skála kommunikációs és szociális-kognitív részében. A FIM szociális-kognitív része három területet vizsgál: az emlékeztetést, a problémamegoldást és a szociális együttműködést-viselkedést. A FIM kommunikációs része a beszéd megértést és a beszédkivitelezést tartalmazza, ami 1-től 7-ig pontozható. 7 pont normálbeszéddértést jelent, míg 25% alatti beszéddértés esetén 1 pont adható.

Megbeszélés

Az agydaganatok diagnosztikájában a képalkotó eljárások területén óriási volt a fejlődés az elmúlt évtizedben, de a szövettani vizsgálat nélkülözhetetlen maradt a kezelés tervezése és a prognosztika szempontjából egyaránt. A daganatok morfológiai, celluláris és molekuláris heterogenitása rendkívül nagy, ami nehezíti a diagnózist, és a megfelelő terápia kiválasztását. A fejlődő terápiás eljárások ellenére például a malignus gliomákban szenvedő betegek hosszú távú prognózisa továbbra is rossz^{5, 6}. A malignus gliomák invazív növekedése gyakran lehetetlenné teszi a teljes sebészi eltávolítást, bár a radio-, és kemoterápia hatásosak, de a IV. grádnál mindössze 9–12 hónap túlélés várható⁷. Mindezek a primer ellátás mellett a rehabilitációt is jelentősen befolyásoló tények.

Agydaganatos betegek esetében különböző okokból alakulhat ki rehabilitációs kezelést indokló funkciózavar. A tumor közvetlen növekedése, destrukciója mellett a kezelés során másodlagos károsodás is kialakulhat a sebészi, sugár- vagy kemoterápia következményeként. A neurológiai tünetek, funkciózavarok létrejöttében a tumor elhelyezkedésének döntő szerepe van. Másodlagos károsodások a beavatkozásokkal összefüggésben (vascularis károsodás, posztoperatív ischaemia, vérzés, oedema, hydrocephalus, meningitis, abscessus), vagy attól függetlenül is kialakulhatnak. Nem specifikus szövődemény a tracheostenosis, az aspirációs pneumonia, a thrombosis stb., ezek a rehabilitáció szempontjából ugyanolyan problémák, mint bármelyik primer funkciózavar.

A műtéti beavatkozás után, a rehabilitáció megkezdése előtt képalkotó vizsgálat szükséges annak megállapítására, hogy a tumor eltávolítása milyen mértékben volt lehetséges, milyen maradványok láthatók. Ez a tevékenység a sebészi vagy onkológiai kontrollvizsgálat, utánkövetés része is. A rehabilitáció során új tünet észlelésekor képalkotó vizsgálat és sebészi kontroll szükséges annak eldöntésére, hogy a továbbiakban milyen kezelés folytatandó.

A benignus agydaganat teljes eltávolítása után a rehabilitációs program egyszeri esemény. Ha a daganatot teljes mértékben nem lehetséges eltávolítani, a növekedése miatt később újabb műtetre kerülhet sor, ami után újabb rehabilitációs igény merül fel. Előfordul az is, hogy a szövettanilag kezdetben benignus daganat viselkedése megváltozik (malignizálódik) a reoperációk során. Az ilyen betegek rehabilitációja általában több szakaszban történik, a rehabilitációs program célkitűzéseiben változtatásra lehet szükség, amit a beteggel, családdal egyeztetni kell, de ennek elfogadtatása nem mindig prob-

lémamentes, és nehézséget jelenthet a rehabilitációs team tagjainak is.

A szakirodalomban viszonylag kevés közlemény található az agydaganatok primer ellátása utáni elsőbbségi rehabilitációról. A legtöbb információt a 2013-ban megjelent Cochrane-összefoglaló tartalmazza, ami az elmúlt 25 évből 61 közleményre hivatkozik, de 18-at vizsgált alaposan⁸.

Erős evidencia támogatja a multidiszciplináris rehabilitációt szerzett agysérülés⁸, stroke⁹ után, de számos vizsgálat mutatja azt is, hogy az agydaganat kezelése utáni rehabilitáció szignifikáns funkcionális javulást eredményez^{10–16}.

Az agydaganatok műtéti kezelését követő funkciózavarok alapvetően megegyeznek az egyéb szerzett agykárosodás utáni problémákkal. Ugyanazok a feladatok az agydaganat következtében károsodott betegek rehabilitációjában, mint a baleset okozta agysérültek vagy a stroke-os betegek esetében: a szövődmények megelőzése, a funkciózavarok kezelése, az önellátási és napi rutinfeladatok végzésének újratanulása, az életminőség javítása¹⁷. Klinikailag a beteg lehet hemi-, tetra- vagy parapareticus, ami járásbeli és tárgyfogási nehézséget okoz, de gyakran észlelhető agyidegtünet és kognitív probléma is.

Vargo M. szerint az eredményes kórházi rehabilitáció után vagy mellett a kognitív deficitek esetében is hasznos az ambuláns program¹⁸. Nagyobb betegcsoport eredményeit közölte a Loewenstein Rehabilitation Centrum C osztálya ahol primer agydaganatos és első ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke-os betegek bent fekvő kórházi rehabilitációját értékelték 11 éves periódus után (1993–2004). Következtetésükben kiemelték, hogy az agydaganatos betegek rehabilitációja során jó funkcionális eredmény érhető el, rövidebb kórházi tartózkodással¹⁹. Gehring és munkatársai 140 felnőtt beteg glioma kezelését követő rehabilitációja után még hat hónappal később is észleltek fejlődést a kognitív funkciók javulásában a figyelem és verbális memória területén²⁰. Mukand és munkatársai 51 felnőtt beteg adatait dolgozták fel, akik különböző daganattípusok (31% glioblastoma, 25% meningeoma, 25% metasztázis) kezelése után kerültek rehabilitációra, és azt találták, hogy a betegek 75%-a három vagy több, míg 39%-uk öt vagy több funkciózavarral érkezett. Leggyakoribb tünetek százalékos megoszlásban: kognitív deficit 80%, paresis 78%, vizuális (percepció) deficit 53%, sensoriumprobléma 38%, continentiaprobléma 37%, agyidegtünetek 29%, dysarthria 27%, dysphagia 26%, aphasia 24%, ataxia 20%, diplopia 10%. A kezelt betegek átlagos felvételi FIM értéke 67, a kibocsátási 87 volt. Nyolc beteg akut áthelyezése mellett 35 bete-

get otthonába, hetet ápolási otthonba, egyet hospice-ellátás irányába bocsátottak²¹.

Az is megfigyelhető, hogy a nem tervezett áthelyezések aránya magas ebben a betegcsoportban, Marciniak például 33%-nak találta, pedig az osztályos átlag csak 12%-os volt²². A súlyos agysérültek rehabilitációjával foglalkozó osztályunkon, az OORI Agysérültek Rehabilitációs Osztályán éves szinten 7,8% körüli a nem tervezett áthelyezések aránya, az agydaganatos betegcsoportban viszont átlagban 12% (a benignuscsoportban 9%, míg a malignuscsoportban 18%)²³. Greenberg és munkatársai a betegeket a műtét után korán vették át rehabilitációra (meningeomaműtét után 13 nappal, glioma eltávolítását követően 34 nappal), kevésbé súlyos funkcionális státuszban (70–80 közötti FIM-értékkel). Osztályunkon az átvételig eltelt idő hosszabb volt, a 84 beteg esetében átlagosan 41 (10–139) nap, a 29 meningeomás betegünk esetében is 30 nap. Ennek mi két okát látjuk. Az egyik, hogy enyhe funkciózavarral általában nem kerülnek rehabilitációra a betegek, mert hazabocsátják őket a műtétet követően. A másik ok, hogy az országos intézetbe fekvőbeteg-rehabilitációra inkább a súlyosabb, szövődményes eseteket küldik. Ezt támasztja alá az is, hogy az általunk vizsgált betegcsoportban hydrocephalus következtében nyolc beteg esetében volt szükség ventriculoperitonealis söntműtetre, ami az átvételi időt minimálisan 7-10 nappal növelte; akut osztályos komplikációk voltak még: intracranialis haemorrhagia, intracranialis nyomásfokozódás, meningitis, intracranialis abscessus, pneumonia, pulmonalis embolisatio. Betegeink súlyosabb állapotát jelzi az is, hogy az önellátási képességet mutató Barthel-index átlaga alacsony (35) volt felvételtkor, valamint a rehabilitáció ideje osztályunkon az átlagnál hosszabb, 49 nap (2–193) volt, míg a korábban idézett közleményben 24 napig kezelték betegeiket. Ugyanezzel magyarázzuk azt is, hogy nem tervezett áthelyezésre 5-5 (összesen 10) esetben volt szükség (12%) aspirációs pneumonia, söntproblémák, status epilepticus, intracranialis abscessus, koponyacsont-osteomyelitis és cardialis probléma miatt. A fellépő szövődmények miatt az idegsebész és az onkológus mellett gyakran más szakorvos bevonása is szükséges a rehabilitáció során: például neurológus, radiológus, fül-orr-gégész, szemész, gasztroenterológus, bronchológus.

A prognózist több tényező is befolyásolja és ezzel összefüggésben a rehabilitációs célkitűzést is eszerint lehet meghatározni: a tumor szövettani típusa, invazivitása, lokalizációja; a műtéti eltávolítás lehetősége: primer műtét során teljes eltávolítás vagy csak részleges reszekció történt; recidíva eltávolítása reoperációként; egyéb kezelési lehetősé-

ségek; a beteg általános állapota; szövődmények. A kezelendő funkciózavar, a várható életkilátás (hónapok, évek) és a rehabilitációs lehetőségek a kezelési helyszín meghatározásában (kórházi, ambuláns vagy otthoni rehabilitáció) döntő szempont. Hosszabb várható túlélés (évek) esetén kórházi rehabilitációt könnyebben javasolunk, míg rövidebb várható életkilátás mellett a beteg otthoni rehabilitációs kezelését helyezzük előtérbe. Ez utóbbi élet-helyzetben, megfelelő családi háttér esetén, véleményünk szerint jobb, ha a beteg otthonában tölti az utolsó időszakot családja körében és nem abból kiragadva, kórházban. Inkább az otthoni segítség megszervezését javasoljuk háziorvos vezetésével gyógytornász, szakápoló segítségével. Mindezeket a beteg személyisége, családi háttere, szociális helyzete is jelentősen befolyásolja. Az onkológiai kezelés elsőbbséget élvez, így nem mindig egyszerű a rehabilitációt beilleszteni a szigorú kezelési rendbe. Az onkológus és rehabilitációs szakemberek folyamatos konzultációjára lehet szükség, előfordulhat az is, hogy az onkológiai kezelés és a rehabilitáció váltakozva folyik. A malignus tumoros betegek rehabilitációja során, a benignus esetekkel összehasonlítva, gyakrabban fordul elő váratlan esemény, szövődmény, epilepsziás roham, valamint a nem tervezett áthelyezések száma is magasabb. A malignus agydaganat műtéti eltávolítása után kialakult funkciózavar miatti kórházi osztályos rehabilitációs kezelés során gyakran nem maximális a célkitűzésünk: nem törekszünk precízen a járás minőségi kialakítására, mint fiatal bal- esetes agysérült betegek esetében, hanem „csak” a járóképeséget akarjuk elérni, ha lehet, minél gyorsabban. Gyakran csak részcélokat tűzünk ki, hiszen az időfaktor ezekben az esetekben kiemelt jelen-

tőségű. Az osztályos kezelés idejét a lehetséges leg-rövidebbre csökkentjük, és inkább az otthoni rehabilitációs lehetőségeket ajánljuk.

Összefoglalás

Agydaganat és agyi metasztázis műtétjét követően kialakult funkciózavar miatt szükséges a kórházi rehabilitációs kezelés, amit a beteg állapotának stabilizálódását követően javasolt minél korábban megkezdeni. Optimális esetben a rehabilitációs konzílium során az idegsebész, az onkológus és a rehabilitációs szakorvos a beteggel és/vagy a hozzátartozójával egyeztetve a rehabilitáció lehetőségeit, a célkitűzéseket. A műtéti beavatkozás ismerete (milyen mértékben sikerült a daganatot eltávolítani, milyen területek, pályák sérültek) mellett, a szövettani diagnózis és adott esetben az onkológiai kezelés terve, valamint a beteg és családjának helyzete, életvitele és lehetőségeinek ismerete is szükséges a rehabilitációs terv kialakításához. A rehabilitációs program tervezéséhez ismerni kell még a társbetegségeket, az esetlegesen fellépett szövődményeket és a továbbiakban szükségessé váló egyéb kezeléseket is. A betegek korszerű ellátásához nemcsak jól felkészült rehabilitációs team, hanem jó interdiszciplináris együttműködés is szükséges. A malignus, rossz prognózisú, rövid túlélést engedő daganatok esetében érdemes a betegeket otthoni környezetbe irányítani, ilyenkor inkább palliatív, ápolási feladatokat kell végezni, nem rehabilitációs osztályos ellátás javasolt. Mindezekhez szükséges az Otthon-ápolási Szolgálatokat megerősíteni, valamint napi kórházi ágyakat és megfelelő színvonalú ápolási és hospice osztályokat létrehozni.

IRODALOM

1. Arber A, Faithfull S, Plaskota M, Lucas C, de Vries K. A study of patients with a primary malignant brain tumour and their carers: symptoms and access to services. *International Journal of Palliative Nursing* 2010;16(1):24-30. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2010.16.1.46180>
2. Khan F, Amatyá B, Ng L, Drummond K, Oliver J. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment (Review) Copyright ©2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. (<http://www.thecochranelibrary.com>)
3. Tarjányi Sz, Nagy H, Dénes Z. Benignus agydaganat miatt operált betegek rehabilitációs eredményei. The outcome of rehabilitation of patients after surgical intervention for benign brain tumors. *Rehabilitáció* 2016;26(1):216-20.
4. Dénes Z, Kémenczy J, Németh J. Rehabilitációs tevékenység Magyarországon az OSAP adatok tükrében. Data of medical rehabilitation in Hungary. *Rehabilitáció* 2017;27(4):163-6.
5. Murnyák B, Csonka T, Hegyi K, Méhes G, Klekner Á, Hortobágyi Tibor. Magas grádusú gliomák előfordulása és molekuláris patológiája. *Ideggyógy Sz* 2013;66(9-10):312-21.
6. Daróczi B, Szántó E, Tóth J, Barzó P, Bognár L, Bakó Gy, et al. Post-operative management of primary glioblastoma multiforme in patients over 60 years of age. *Ideggyógy Sz* 2013;66(11-12):391-8.
7. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Review: molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:271-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01238.x>
8. Turner Stokes L, Nair A, Sedki I, Disler PB, Wade DT. Multidisciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1.

9. Stroke Unit Trialists' Collaboration (SUTC). Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4.
10. Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, Ozkan D. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: a comparative study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009;16(1):74-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.04.014>
11. Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke - Comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(7):568-73.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223218.38152.53>
12. Huang ME, Wartella J, Kreutzer J, Broaddus W, Lyckholm L. Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumours: a review of the literature. *Brain Injury* 2001; 15:843-56.
<https://doi.org/10.1080/02699050010013653>
13. Huang ME, Silwa JA. Inpatients rehabilitation of patients with cancer: efficacy and treatment consideration. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2011;3:746-57.
<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.05.020>
14. Marciniak CM, Sliwa JA, Heinemann AW, Semik PE. Functional outcomes of persons with brain tumors after inpatient rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001;82(4):457-63.
<https://doi.org/10.1053/apmr.2001.21862>
15. O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE. Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;79(2):1530-4.
[https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(98\)90414-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90414-2)
16. Tang V, Rathbone M, Park Dorsay J, Jiang S, Harvey D. Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours: impact of functional outcomes on survival. *Journal of Neurology* 2008;255(6):820-7.
<https://doi.org/10.1007/s00415-008-0695-z>
17. Kirshblum S, O'Dell MW, Ho C, Barr K. Rehabilitation of persons with central nervous system tumors. *Cancer* 2001; 92(4 S):1029-38.
18. Vargo M. Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5):S50-62.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820be31f>
19. Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke - Comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(7):568-73.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223218.38152.53>
20. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27:3712-22.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5765>
21. Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, Lee JJ, Santos BB. Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80(5):346-50.
<https://doi.org/10.1097/00002060-200105000-00005>
22. Marciniak CM, Sliwa JA, Spill G, et al. Functional outcome following rehabilitation of the cancer patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:54-7.
[https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90220-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90220-8)
23. Dénes Z. Minőségi indikátorok alkalmazásával szerzett tapasztalatok a rehabilitációban. A nem tervezett áthelyezések vizsgálata. Experiences with quality indicators in medical rehabilitation – unplanned transmissions. *Rehabilitáció* 2004;14(3):15-8.

STURGE WEBER TYPE 3 PRESENTING WITH OCCIPITAL EPILEPTIC SEIZURE: CASE REPORT

Helin Cansu SERINDAĞ¹, Fulya EREN¹, Muazzez Gökçen KARAHAN¹, Günay GÜL¹,
Hakan SELÇUK², Batuhan KARA², Aysun SOYSAL¹

¹Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Education and Research Hospital For Neuropsychiatry,
Neurology Clinic, İstanbul, Turkey

²Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Radiology Clinic, İstanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0131> | www.elitmed.hu

OCCIPITALIS EPILEPSZIÁVAL TÁRSULÓ III-AS TÍPUSÚ STURGE-WEBER-SZINDRÓMA

Serindağ HC, MD; Eren F, MD; Karahan MG, MD; Gül G, MD; Selçuk H, MD; Kara B, MD; Soysal A, MD

Idéggogy Sz 2019;72(3-4):131-133.

Sturge Weber syndrome is the third most common neurocutaneous syndrome after neurofibromatosis and tuberous sclerosis. Three distinct types were identified. Type 3 with leptomeningeal involvement alone is the rarest among other types. The reported case is a 21-years-old female patient without any known chronic disease. She admitted to the emergency department after visual symptoms and headache, followed by generalized tonic clonic seizure. EEG of the patient showed left occipital seizure activity. The contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showed left occipital leptomeningeal angioma. Digital subtraction angiography (DSA) revealed minimal blushed contrast enhancement on late venous phase and lack of superficial cortical veins. Her focal seizures were under control with levitiracetam and lacosamide treatment. The reported case is unique because of the late onset presentation with focal seizure without mental retardation.

Keywords: Sturge Weber syndrome type 3, leptomeningeal angioma, tonic clonic seizure

A Sturge-Weber-szindróma a harmadik leggyakoribb neurocutan tünetegyüttes a neurofibromatosis és a tuberous sclerosis után. Három jól elkülöníthető formája ismert. Ezek közül a legritkább a csak leptomeningealis érintettséggel jellemezhető III-as típus. A bemutatott eset egy 21 éves nőbeteg, akinek nincs ismert krónikus megbetegedése. A beteget vizuális tüneteket és fejfájást követően megjelenő generalizált tónusos-clonusos roham miatt vettük fel sürgősségi osztályunkra. Az EEG-vizsgálat bal oldali occipitalis rohamaktivitást igazolt. A kontrasztanyaggal erősített mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) leptomeningealis angiomát igazolt. A digitális substraktiós angiográfia (DSA) a késői vénás fázisban minimális áramlásfokozódást és a felszíni corticalis vénák hiányát mutatta. A fókális rohamokat a levitiracetam- és lacosamidkezelés jól kontrollálta. Az ismertetett esetet egyedülállóvá teszi a tünetek késői jelentkezése és a mentális retardáció hiánya.

Kulcsszavak: III-as típusú Sturge-Weber-szindróma, leptomeningealis angioma, tónusos-clonusos roham

Correspondent: Dr. Fulya EREN, Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Education and Research Hospital for Neuropsychiatry, Neurology Clinic; İstanbul, Turkey. E-mail: fulyasengul@yahoo.com

Érkezett: 2018. február 12. Elfogadva: 2018. március 19.

Sturge Weber Syndrome (SWS) is a sporadic congenital neurocutaneous disorder characterized by facial angioma also referred as nevus flammeus or port-wine stain, ipsilateral leptomeningeal angioma and glaucoma. SWS has three types. Type 3, the rarest form involves only leptomeningeal angioma without skin or eye involvement. Our aim is to present a Sturge Weber type 3 case admitted to our hospital with occipital seizure.

Case description

The 21 years old female patient complaining of pounding headache starting after flashes of light at her right visual field, admitted to our emergency department. Soon after her migraine-like headache she had a tonic clonic epileptic seizure. She has no other known diseases and there was nothing special about her family his-

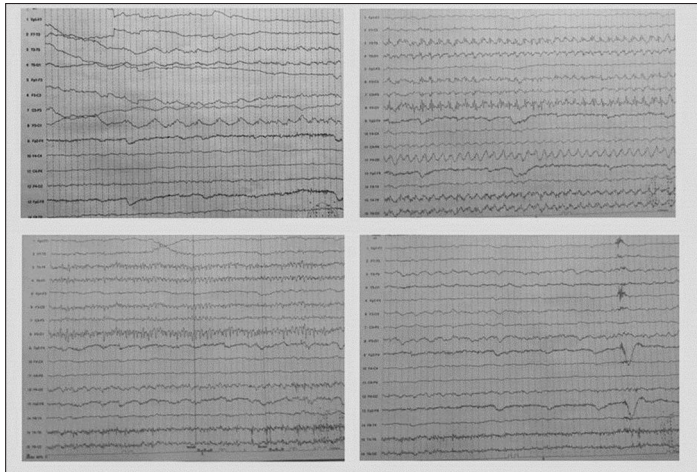


Figure 1. Left occipital epileptic activity spreads to the right occipital area on the EEG

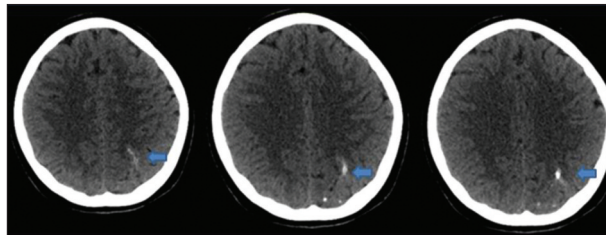


Figure 2. Left occipital calcification shown in the CT

tory. The only pathological finding in her neurological examination was a right sided homonymous hemianopsia. Laboratory results were normal. Her EEG revealed epileptic seizure activity in left occipital region (**Figure 1**). She had calcification in the left occipital region in her CT scan (**Figure 2**). Her MRI scan revealed leptomeningeal contrast enhancement in T1 weighted images in the same region (**Figure 3**). We internated the patient with 1500 mg/day levitiracetam treatment. DSA showed faint blush in late venous phase and absent superficial cortical veins (**Figure 4**). Drainage of this region was to deep venous system by enlarged medullary veins which is compatible with leptomeningeal angioma. Because she has no skin or eye involvement, she was diagnosed as Sturge Weber Type 3. Focal occipital seizures were under control after we increased levetiracetam dose to 3000 mg/day and added lacosamide 200 mg/day.

Discussion

Sturge Weber syndrome is the third most common neurocutaneous syndrome after neurofibromatosis and tuberous sclerosis. SWS is caused by GNAQ mutation, and the incidence of the syndrome is 1/20000¹. Type 1 is characterized by facial and leptomeningeal angiomatosis

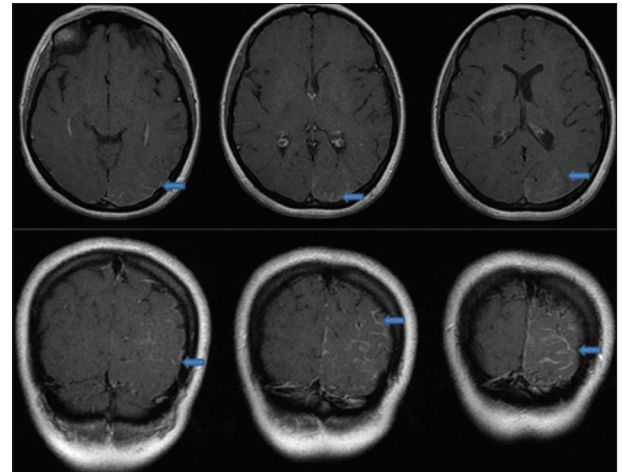


Figure 3. Left occipital leptomeningeal contrast enhancement in T1 weighted images

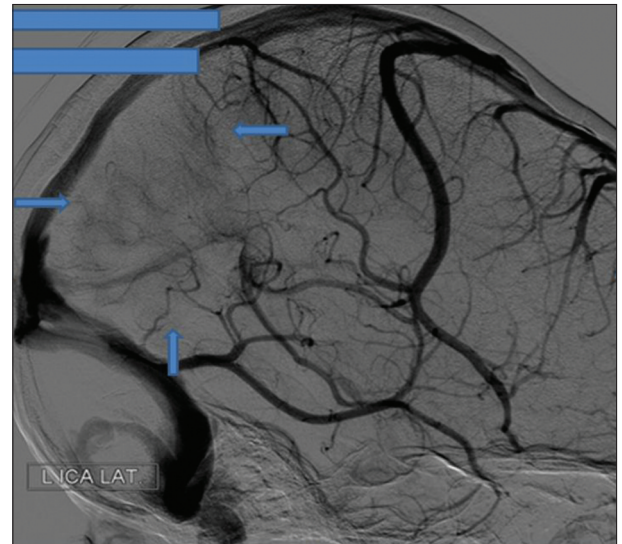


Figure 4. Absence of superficial contrast enhancement and minimal blushed contrast enhancement on late venous phase (between arrows) in the DSA

with or without glaucoma which is the most common type. Type 2 consists of only facial angioma with or without glaucoma. Type 3 which is the rarest form consists of only leptomeningeal angioma without skin or eye involvement. The leptomeningeal angioma is located mostly in the parietooccipital region as in our case². SWS generally presents in infancy or childhood, whereas it is rarely present in adulthood as in our case. Neurological involvement includes epilepsy, focal neurological deficit and mental retardation. First symptom is mostly epileptic seizure, and 75-85 percent of SWS patients have epileptic seizures, and 75 percent of epileptic seizures are seen in the first year of life. The ipsilateral cortical atrophy mostly causes contralateral spastic hemiparesis and hemianopsia. 2/3 of patients have psychomotor retardation

on, 50 percent of patients have mental retardation. The degree of psychomotor retardation is directly proportional with the presence of cerebral atrophy, bilateral intracerebral angioma, resistant epileptic seizures, early onset of seizures and multiple seizure types³. In our case there is no psychomotor retardation because of the late onset of seizures, presence of unilateral angioma and absence of resistant seizures or cerebral atrophy.

At the region where leptomeningeal angioma exists, venous stasis occurs because of the abnormal venous drainage which results in venous ischemia⁴. Anoxic injury in endothelial cells increases the permeability of

blood brain barrier which triggers calcium leakage resulting in calcification in that area⁵.

In conclusion, SWS is diagnosed according to clinical and radiological signs. Pial contrast enhancement in T1 weighted MRI images, calcification in CT scan at that region, absence of superficial cortical veins and drainage of that region to deep venous system by enlarged medullary veins in digital subtraction angiography was compatible with leptomeningeal angiomatosis according to literature review⁶. This case is found remarkable because of presentation with focal seizure with visual symptoms and the late onset of symptoms.

REFERENCES

1. *Comi AM*. Neurocutaneous syndromes. Chapter 11. Elsevier, 2015, p. 157.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00011-1>
2. *Mammen AC, Murmu SK, Majhi SC, Sethi D, Deepti B*. Sturge Weber syndrome type iii—a rare case report. *IOSR J Dent Med Sci* 2015;1:23-6.
3. *Nabbout R, Juhász C*. Sturge-Weber syndrome. In *Handbook of Clinical Neurology* 2013;111:315-21.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00037-3>
4. *Comi AM*. Topical review: pathophysiology of Sturge-Weber syndrome. *Journal of Child Neurology* 2003;18(8):509-16.
<https://doi.org/10.1177/08830738030180080701>
5. *Norman MG, Schoene WC*. The ultrastructure of Sturge-Weber disease. *Acta neuropathologica* 1977;37(3):199-205.
<https://doi.org/10.1007/BF00686879>
6. *Farman AG, Wilson S*. Diagnostic imaging in Sturge-Weber syndrome. *Dentomaxillofacial Radiology* 1985;14(2).
<https://doi.org/10.1259/dmfr.1985.0013>



SZIMPTÓMÁS TRIGEMINO-AUTONÓM TÜNETCSOPORT FEJFÁJÁS NÉLKÜL

RÓZSA Anikó, KOVÁCS Krisztina, GUBA Katalin, GÁCS Gyula

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0135> | www.elitmed.hu

SYMPTOMATIC TRIGEMINAL AUTONOMIC CEPHALALGIA WITHOUT HEADACHE

Rózsza A, MD; Kovács K, MD; Guba K, MD; Gács Gy, MD
Ideggyógy Sz 2019;72(3–4):135–139.

Egy 60 éves férfi esetét ismertetjük, akinek jobb oldali trigeminalis és cranialis vegetatív tünetei (jobb oldali arcszibbadás, szem kivörösödése, orrdugulás) jelentkeztek napi több alkalommal, maximum 60 másodperces időtartamban, mindennemű fájdalom nélkül. A panaszok a trigemino-autonóm fejfájások közé tartozó SUNCT szindrómára emlékeztettek, de fájdalomérzés nem fordult elő.

Neurológiai kivizsgálás során a koponya- és nyaki MR-vizsgálat demyelinisatióra jellemző góccokat ábrázolt. További vizsgálataink (szemészet, VEP, liquorvizsgálat) a kórismét támogatták. Valószínű, hogy sclerosis multiplex áll a trigeminalis és autonóm aktiválódással járó paroxysmusok hátterében.

Az irodalomban talált eseteket tekintettük át, bár hasonló esetleírással nem találkoztunk.

Ezek közül talán a legérdekesebb, amelyben a szerző egy családról számol be, egy 54 éves nőbetegéről, akinek cluster fejfájásra jellemző vegetatív tünetei voltak, csak éppen fejfájás nélkül, a fiáról, akinek típusos epizodikus cluster fejfájása volt vegetatív tünetekkel, illetve a nőbeteg édesapjáról, akinek rövid ideig tartó periorbitalis fejfájása jelentkezett, vegetatív tünetek nélkül. Mi magunk nem találkoztunk még ilyen esettel, sem „trigemino-autonóm fejfájással” fejfájás nélkül, sem olyan SM-beteggel, akinek betegsége hasonló neurológiai tünetekkel járt volna.

Esetünket egyedisége miatt gondoljuk jelentősnek.

Kulcsszavak: szimptómás trigemino-autonóm cephalalgia fejfájás nélkül, SUNCT, sclerosis multiplex

We report the case of a 60-year-old man who exhibited trigeminal autonomic symptoms on his right side (numbness of the face, reddening of the eye, nasal congestion) occurring several times a day, for a maximum of 60 seconds, without any pain. The complaints were similar to trigeminal autonomic cephalalgia, just without any headache.

Our 60-year-old male patient underwent a craniocervical MRI as part of his neurological workup, which revealed lesions indicative of demyelination. Further testing was guided (ophthalmological examination, VEP, CSF test) by the presumptive diagnosis of multiple sclerosis.

It is likely that in his case the cause of these trigeminal and autonomic paroxysms is MS. Here we present an overview of the few cases we found in the literature, although we did not find any similar case reports.

Perhaps the most interesting among these is one in which the author describes a family: a 54-year-old female exhibiting the autonomic characteristics of an episodic cluster headache, only without actual headache, her son, who had typical episodic cluster headaches with autonomic symptoms, and the woman's father, whose short-term periorbital headaches were present without autonomic symptoms.

We had not previously encountered a case of trigeminal autonomic cephalalgia without headache in our practice, nor have we had an MS patient exhibiting similar neurologic symptoms. The significance of our case lies in its uniqueness.

Keywords: symptomatic trigeminal autonomic cephalalgia without headache, SUNCT, multiple sclerosis

Levelező szerző (correspondent): Dr. RÓZSA Anikó vagy dr. GÁCS Gyula,
Péterfy Sándor Utcai Kórház, Neurológiai Osztály; 1076 Budapest, Péterfy S. u. 8–20.
E-mail: rossanny@freemail.hu

Érkezett: 2017. szeptember 14. Elfogadva: 2018. március 23.

A trigemino-autonóm cephalalgia (TAC) az elsődleges fejfájások közé tartozó betegségszomszócsoport, amit az *International Classification of Headache Disorders (ICHD) III béta kritérium* rendszere alapján a n. trigeminus ellátási területének megfelelő fájdalom és az azonos oldali cranialis autonóm tünetek megjelenése definiál¹.

A leggyakoribb trigemino-autonóm cephalalgia a cluster fejfájás, de ebbe a csoportba tartozik a paroxysmalis hemicrania, a SUNCT (short-lasting unilateral headache attacks with conjunctival injection and tearing: rövid ideig tartó, féloldali, orbitális, periorbitalis, kifejezetten erős pulzáló vagy hasogató jellegű fájdalom, melyet gyakran kísér conjunctivabelövelltség és könnyezés), a SUNA (short-lasting unilateral headache attacks with cranial autonomic symptoms: rövid ideig tartó, féloldali fejfájás vegetatív tünetekkel) és a hemicrania continua is (1. táblázat).

1. táblázat. A trigemino-autonóm cephalalgia altípusai

1. Cluster fejfájás
 - 1.1 Epizodikus cluster fejfájás
 - 1.2 Krónikus cluster fejfájás
2. Paroxysmalis hemicrania
 - 2.1 Epizodikus paroxysmalis hemicrania
 - 2.2 Krónikus paroxysmalis hemicrania
3. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
 - 3.1 Short-lasting unilateral headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
 - 3.1.1 Epizodikus SUNCT
 - 3.1.2 Krónikus SUNCT
 - 3.2 Short-lasting unilateral headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)
 - 3.2.1 Epizodikus SUNA
 - 3.2.2 Krónikus SUNA
4. Hemicrania continua

A trigemino-autonóm cephalalgia idiopathiás formái mellett jól ismertek a szimptomás megjelenési formák is, köztük a neoplasma (hypophysadenoma, prolactinoma, glioblastoma multiforme, meningeoma, metasztázis), a vascularis okok (neurovascularis kompresszió, infarktus, moyamoya, aneurysma, sinus cavernosus duralis fistula, AVM), illetve az egyéb okok (sarcoidosis, sclerosis multiplex, meningitis)².

A betegek körülbelül 7%-a tapasztal olyan epizódokat, amelyek során a típusos fájdalmat nem követik vegetatív tünetek, azonban csak néhány olyan eset került leírásra, amelyek során típusos vegetatív tünetek jelentek meg, mindennemű fájdalom nélkül³.

Cikkünkben egy 60 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinek jobb oldali trigeminalis vegetatív

tünetei jelentkeztek napi több alkalommal, maximum 60 másodperces időtartamban mindennemű fájdalom, fejfájás nélkül.

Esetismertetés

A 60 éves férfi beteg anamnézisében cholecystectomyán és bal oldali inguinalis herniaműtéten kívül egyéb megbetegedés nem szerepelt, a családjában fejfájás, migrén nem volt. A beteg panaszai 2014 augusztusában kezdődtek, a rendelőnkben 2014 októberében jelentkezett. Azt panaszolta, hogy a jobb arcfelén az orrszárnnytól indulva, a szemére, majd szemöldökére terjedve furcsa bizsergő, zsibbadós érzés alakul ki, ilyenkor a jobb szeme könnyezik, kivörösödik, orra folyik. Ez maximum 60 másodpercig tart, napi 5-10 alkalommal fordul elő.

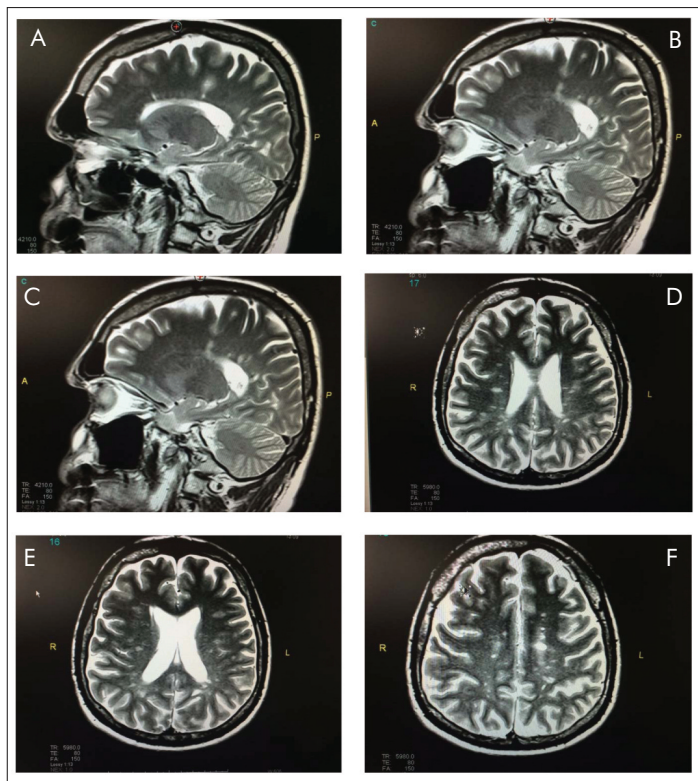
A tüneteit, a paroxysmusok megjelenését evés, rágás, mosakodás, a fej lehajtása idézi elő, illetve fokozza.

A neurológiai státuszában eltérést nem találtunk, a tünetek jelentkezésekor a jobb arcfelén paraesthesiát jelzett, a jobb conjunctiva belövellt volt, a szeme könnyezett, az orra folyt. Többszöri rákérdezésre sem említett fejfájást, arcfájást, a paroxysmusok során és attól függetlenül sem! Panaszai trigemino-autonóm cephalalgiaira hasonlítottak, jellegzetességeit tekintve leginkább SUNCT-ra, csak éppen a típusos fájdalom nélkül (2. táblázat).

2. táblázat. SUNCT (short-lasting unilateral headache attacks with conjunctival injection and tearing)

- 5–240 másodperc, de általában 15–120 másodperc alatt lezajlik.
- A fájdalom féloldali (mindig azonos oldalon jelentkezik), szem környéki maximumú, az V/1, illetve V/2 ágak területre kisugározhat, általában közepes vagy erős, de legtöbbször nem elviselhetetlen.
- Ipsilateralis conjunctivabelövelltség
könnyezés
orrfolyás
orrduugulás
fokozott frontális izzadás kíséri.
- Az arc bőrének érintése, rágás, nyelés, orrfújás, fejmogzások, sőt erős fény, illetve kemény talajon járás is rohamot provokálhatnak.

Az új keletű tünetek miatt koponya-, nyaki és háti gerinc MR-vizsgálatot készítettünk (2014. október), ennek során a T2, FLAIR és STIR szekvenciákon talált eltérések demyelinisációs betegség gyanúját keltették. Laesiók voltak a corpus callosumban, a periventricularis fehérállomány-



1. ábra. 60 éves férfi beteg koponya-MR-vizsgálata, a T2-es súlyozású sagittalis (A-B-C) és axialis (D-E-F) felvételeken hiperintenz periventricularis és a corpus callosumot is érintő gócok láthatók

ban (**1. ábra**); az agytörzs és a trigeminalis régió intakt volt (**2. ábra**).

A nyaki MR-felvételen, C.II. magasságban egy hiperintenz góc ábrázolódott (**3. ábra**), a thoracalis MR-felvétel eltérést nem mutatott.

Késői kezdetű sclerosis multiplex merült fel, így ezen irányban történtek vizsgálataink.

A laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, kémia, Lyme-szerológia, immunológia, TSH, B12, ACEI) eltérést nem mutattak.

Szemészeti vizsgálat során bal oldalon csökkent CFF igazolódott (40/20 Hz), a szemfenéken mind-

két oldali papilla temporalisan dekolorált volt, a visus mindkét oldalon teljes.

A VEP-vizsgálat bal oldalon demyelinisatiós jellegű eltérést, jelentős fokú prechiasmális funkciózavar jeleit mutatta.

Lumbálpunkciót végeztünk, mely során a liquorban OGP-pozitivitás igazolódott.

A későbbiekben betegünk tünetei egyre ritkábban jelentkeztek, nem voltak zavaróak, majd 2014. december elejére spontán szűntek.

A beteget azóta is rendszeresen követjük, panaszai nem ismétlődtek, más panasza sem jelentkezett. Kontrollkoponya- és nyaki gerinc MRI (2016. április) vizsgálata során a korábbival összevetve változás, progresszió nem mutatkozott.

Megbeszélés

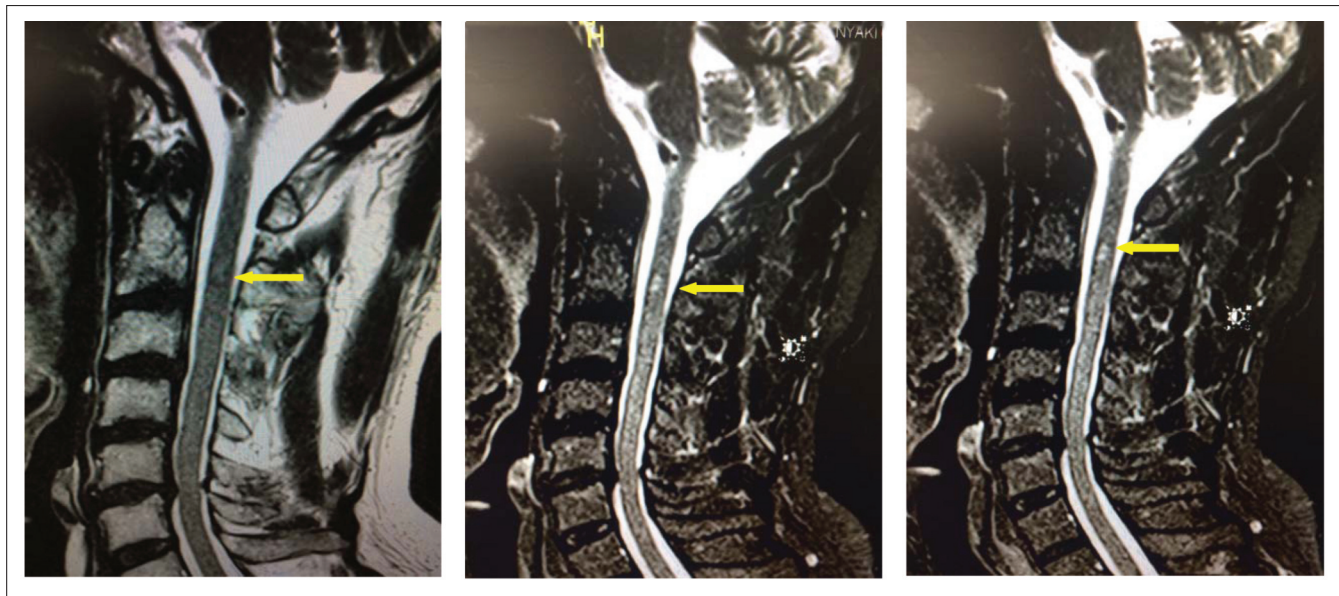
Betegünknel jobb oldali trigemino-autonóm tünetcsoporttal találkoztunk, ami jellegzetességeit tekintve leginkább SUNCT-ra hasonlított, azonban a tüneteket *semmi-féle fájdalom, fejfájás* nem kísérte.

Az irodalomban kevés hasonló esetet találtunk. Először Salvesen³ közölte egy 22 éves férfi esetét, akinek bal oldali myosisa, ptosisa jelentkezett, bal oldali orrdugulással, conjunctivabelövelltséggel napi 1–3 alkalommal, 1–2 óra időtartamban, pár héten keresztül, minden nap, *fájdalom nélkül*. Neurológiai eltérést nem találtak, a képalkotó vizsgálatok negatívak voltak, hat hét múlva a tünetek spontán megszűntek. Hat évvel később ismét jelentkeztek a bal oldali vegetatív tünetek, ezt már bal oldali periorbitalis fájdalom is kísérte, típusos cluster fejfájás jellegzetességeit mutatva. A szerző „cluster headache sine headache” névvel illette a fájdalom nélküli periódust.

Leone és munkacsoportja⁴ egy családról számolt be. Elsőként egy 54 éves nőbeteget ismertettek, aki-



2. ábra. 60 éves férfi beteg koponya-MR-vizsgálata, a T2-es súlyozású képeken az agytörzs intakt (A-B-C)

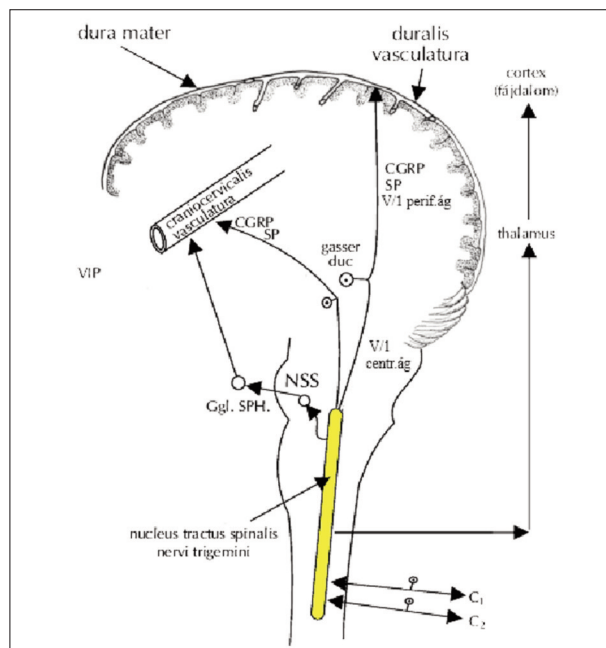


3. ábra. A nyaki MR-felvételen, C.II. magasságban hiperintenz góc ábrázolódik

nek 39 éves kora óta voltak panaszai: jobb szeme kivörösödött, könnyezett, orra bedugult, folyt, szemhéja ödémás lett, néha myosia alakult ki. Tünetei napi 7-8 alkalommal jelentkeztek, általában fix időpontban, körülbelül 20 percig tartó időtartamban; *fejfájása sosem volt*. A második beteg az említett nőbeteg fia volt, egy 30 éves férfi, akinek 19 éves kora óta voltak panaszai: jobb oldali periorbitalis fájdalom, ami átlagosan 30 percig tartott, jobb szeme kivörösödött, könnyezett, orra bedugult, folyt, mindez napi 2-3 alkalommal.

Harmadikként a nőbeteg édesapját említik, akinek 18 és 35 éves kora között voltak panaszai: elviselhetetlen jobb oldali periorbitalis fejfájás, ami 15–30 percig tartott, naponta 2-3 alkalommal, de ezt soha semmiféle autonóm tünet nem kísérte. Az első eset tehát egy cluster jellegű fejfájás vegetatív tünetek nélkül (*cluster headache sine headache*), a második eset vegetatív tünetek és fejfájás (*típusos epizodikus cluster*) és a harmadik eset (*fájdalom vegetatív tünetek nélkül*). A család közös genetikai háttere nyilvánvalónak tűnik⁴.

Cluster roham kapcsán PET-vizsgálattal az ipsilateralis hypothalamus szürkeállományában megnövekedett véráramlás detektálható, ami a hypothalamus aktiválódásával magyarázható. Funkcionális MR-vizsgálat során SUNCT szindrómában a fájdalom paroxysmusok alatt ugyanezen terület aktiválódását lehet észlelni. Ez specifikus eltérés cluster fejfájásban, illetve SUNCT-ban⁵⁻⁷. Ez a megfigyelés és az anatómiai kapcsolat a trigeminus caudalis magcsoportja és az agytörzs paraszimpatikus magcsoportja között azt sugallja, hogy a hypothalamus



4. ábra. A trigeminofacialis reflex vázlata

CGRP: calcitonin-gén-relációs peptid, SP: substance P (P-anyag), NSS: nucleus salivatorius superior, VIP: vasoactiv intestinalis peptid, Ggl. SPH: ganglion sphenopalatinum

fájdalomgenerátorként működik^{4, 6, 7}. Lehetséges magyarázatként a trigemino-autonóm fejfájások patomechanizmusában közrejátszó *trigeminofacialis reflexben* lévő utak disszociációja szolgálhat. Az autonóm tünetek és a fájdalom disszociációja már korábban is képezte diszkusszió tárgyát^{8, 9}, ennek mikéntje további kutatások alapját képezheti.

A fájdalom periorbitalis megjelenéséért az azonos oldali trigeminalis nociceptorok aktivitása felelős. A Gasser-dúc pseudounipolaris dúcsejtjei – eddig ismeretlen okból – izgalmi állapotba kerülnek, az V/1 (n. ophthalmicus) ágán a cereбрalis dura ereiben és az arcbőr (periorbitalis, frontális, temporális régió) ereiben megindul a vasodilatatív neuropeptid (CGRP és SP) kibocsátása. A centrális nyúlványok kiváltják a nucleus tractus spinalis n. trigemini sejtjeinek az izgalmát. Ezek a sejtek az összeköttetések révén aktiválják a nucleus salivatorius superioron át a ggl. sphenopalatinum neuronjait. A folyamat következtében a paraszimpatikus rostokon keresztül vasodilatációt kiváltó neuropeptid, így VIP áramlik a craniocervicalis erezetbe. Ez a trigeminofacialis reflexív, amelyben az afferens a n. trigeminus centrális ágrendszeré, az efferens pedig a n. facialis paraszimpatikus rostjai. A fájdalmat kísérő autonóm tünetek közül a könnyezés, orrfolyás a paraszimpatikus utak aktivitására utal, a myosis, ptosis megjelenése a szimpatikus rendszer diszfunkcióját tükrözi^{10, 11} (4. ábra).

A „cluster headache sine headache” esetén a paraszimpatikus út aktiválódik, a trigeminalis (fájdalom) inaktív. A „fájdalom vegetatív tünetek nélkül” esetén a trigeminalis út (fájdalom) aktiválódik, a paraszimpatikus út nem vagy csak szubklinikusan.

A „cluster headache sine headache” típusú, illetve az egyéb trigemino-autonóm fejfájások fejfájás

nélküli formája bizonyíthatja, hogy a vegetatív tünetek nem a fájdalomra adott reakcióként jelennek meg. A vegetatív tünetek akár a fájdalom előtt vagy attól függetlenül is megjelenhetnek⁸.

Betegünknel a fájdalom nélküli trigemino-autonóm tünetek hátterében organikus ok valószínűsíthető. Bár a sclerosis multiplex diagnózisát mindenképpen a hosszú távú megfigyelés teheti biztossá, valószínűleg késői kezdetű SM-ről lehet szó. A trigemino-autonóm fejfájás lehet sclerosis multiplex első tünete⁹.

Betegünknek ezen paroxysmusokon kívül egyéb neurológiai tünete nem volt és eddig a követés során sem jelentkezett. A C2-es szegmentumban talált góc érintheti a nucleus tractus spinalis n. trigeminus és diszfunkciót okozhat. Esetlegesen ez magyarázatot adhat a megjelenő tünetekre és arra, hogy a fájdalom útja inaktív maradt. Sclerosis multiplexben azonban többször látjuk, hogy nem mindig van összefüggés a gócok helyzete és a tünetek megjelenése között.

A szakirodalmat áttanulmányozva nem találkoztunk olyan esetleírással, ami hasonló rövidségű, de fájdalommal nem járó trigemino-autonóm paroxysmusokat ismertetett volna „SUNCT sine dolore”, illetve olyan sclerosis multiplexes beteggel sem, akinek betegsége hasonló tünetekkel járt volna.

Esetünk közlését egyedisége miatt gondoltuk érdekesnek és jelentősnek.

IRODALOM

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629-808.
2. de Coö IF, Wilbrink LA, Haan J. Symptomatic Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Curr Pain Headache Rep 2015;19:39. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0514-z>
3. Salvesen R. Cluster headache sine headache: case report. Neurology 2000;55(3):451. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.3.451>
4. Leone M, Rigamonti A, Bussone G. Cluster headache sine headache: two new cases in one family. Cephalalgia 2002;22:12-4. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00312.x>
5. Leone M, Russel MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazzi L, D'Amico D, et al. Increased familial risk of cluster headache. Neurology 001;56(9):1233-6
6. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998;352:275-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02470-2)
7. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRI findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology 2000;55(9):1328-35. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1328>
8. Sjaastad O. Cluster Headache Syndrome, 1st edn. London W.B.Saunders, 1992.
9. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Covickovic NM. Cluster headache as a first manifestation of multiple sclerosis: case report and literature review. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014;10:2269-74. <https://doi.org/10.2147/NDT.S73491>
10. Tajti J, Szok D, Vécsei L. A cluster fejfájás trigeminovascularis elmélete. Ideggyogy Sz 1996;9-10:337-41.
11. Tajti J, Vécsei L. Migrén. In: Vécsei L. Fejfájás. Szeged: B+V Lap- és Könyvkiadó Kft.; 2002.

SECRETORY MENINGIOMA WITH BONE INFILTRATION AND ORBITAL SPREADING

Ferenc KÁLOVITS^{1, 2}, Lajos TAKÁTS¹, Katalin SOMOGYI³, Ferenc GARZULY³,
Márton TOMPA², Bernadette Kálmán^{2, 4}

¹Department of Neurosurgery, Markusovszky University Teaching Hospital, Szombathely

²School of Graduate Studies, School of Medicine, University of Pécs, Pécs

³Department of Pathology, Markusovszky University Teaching Hospital, Szombathely

⁴Department of Molecular Pathology, Markusovszky University Teaching Hospital, Szombathely



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0141>

www.elitmed.hu

SZEKRETOROS MENINGEOMA KOPONYACSONT-INFILTRÁCIÓVAL ÉS ORBITALIS TERJEDÉSEL

Kálovits F, MD; Takáts L, MD; Somogyi K, MD; Garzuly F, MD, PhD; Tompa M, MSc; Kálmán B, MD, PhD, DSc, FAAN
Ideggyogy Sz 2019;72(3-4):141-144.

Secretory meningioma is a rare form of meningiomas which differentiates from the meningothelial subtype. It is characterized by significant peritumor edema and distinct immunohistochemical and molecular genetic profiles. We present a middle aged female patient with secretory meningioma infiltrating the orbital bone from the primary cranial base location and causing exophthalmos, features rarely described with this tumor. Surgical resection was challenging because of the associated brain swelling and rich vascularization of the tumor. Imaging and immunohistochemical studies revealed characteristic hallmarks of secretory meningioma. While histologically it was a benign tumor, due to the orbital bone and soft tissue infiltration, postoperative management of neurological sequelae was challenging. This case highlights distinctive clinical, imaging and histological features along with individual characteristics of a rare form of meningiomas.

Keywords: meningioma, secretory meningioma, edema, bone infiltration, orbital spreading

A szekretoros meningeoma a meningeomák ritka formája, mely a meningothelialis altípusból differenciálódik. Jelentős peritumorális oedema és sajátos immunhisztokémiai és molekuláris genetikai profil jellemzi. Tanulmányunkban bemutatunk egy középkorú nőbeteget, akinek a szekretoros meningeomája az elsődleges agyalapi lokalizációból terjedt a csontos orbitára és az orbitaűrbe, így exophthalmust okozott, amit ritkán írtak le ilyen tumorokban. A tumor gazdag érellátottsága és a társult agyi oedema sebésztechnikai kihívást jelentett az eltávolítás során. A képalkotó és immunhisztokémiai feldolgozás a szekretoros meningeomák jellegzetességeit tárta fel. Míg hisztológiailag jóindulatú volt a tumor, az orbitalis csont- és lágy szövetek infiltrációja miatti posztoperatív neurológiai maradványtünetek kezelése nem kis kihívást jelentett. Tanulmányunk bemutatja a meningeomák ritka formájának megkülönböztető klinikai, radiológiai és hisztológiai jellegzetességeit, melyek további ritka sajátosságokkal társultak esetünkben.

Kulcsszavak: meningeoma, szekretoros meningeoma, oedema, csontinfiltráció, orbitalis terjedés

Correspondent: Prof. Bernadette KÁLMÁN, University of Pécs, Markusovszky University Teaching Hospital; 9700 Szombathely, Markusovszky Lajos u. 5. Phone: (06-94) 515-624.
<http://orcid.org/0000-0003-2592-3939>

Érkezett: 2018. február 27. Elfogadva: 2018. március 22.

Secretory meningioma (SM) is a rare variant of meningiomas. While peritumoral hyperostosis is a known feature of these tumors including secretory meningiomas¹, bone infiltration rarely occurs. In addition, only a few intra-extracranial SM cases have been reported with orbital spread-

ing. In a recent report, three of 70 SM were mentioned with spheno-orbital invasion, but without details¹. Here we report a case of SM with spheno-orbital invasion, and highlight unique characteristics of its clinico-pathological presentation.

Case report

A 56-year-old woman presented to the Emergency Department after a brief loss of consciousness. Except for exophthalmos on the right side, no cognitive deficit or neurological signs were detected. Her past medical history included hypertension and ductal breast carcinoma.

Cranial computer tomography (CT) revealed a spherical contrast-enhancing mass of 3 cm in diameter in the right temporo-polar region, which extended to the lateral wall of the orbit causing hyperostosis. A moderate degree of edema was observed around the lesion.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) performed with gadolinium confirmed the presence of an extracerebral mass of 34×42×32 mm in size within the right temporo-polar region (**Figure 1A, B, C, D, E**). The tumor penetrated the lateral wall of the orbit and spread into it, where the orbital wall was thickened. The orbital part of the tumor reached the external eye muscles and the right optic nerve. It appeared hypointense on T1-weighted and hyperintense on T2-weighted images, and homogeneously enhanced gadolinium. The lateral wall of the right orbit also moderately enhanced gadolinium. Volumetric assessment (by the BrainLab iPlan

Cranial 3.0 software) revealed a 13.2 cm³ intracranial and 0.5 cm³ orbital component of the tumor. Only moderate, Grade I peritumoral edema restricted to the temporal lobe was observed.

MR angiography demonstrated massive vascularization of the tumor, with vessels supplied from the dura and the temporal Sylvian arteries.

During surgery, right temporal craniotomy and partial resection of the sphenoid wing were performed. When the tumor was dissected from the lateral wall of the orbit, heavy bleeding arose from the direction of superior orbital fissure, which was resolved by bipolar coagulation and bone waxing. The total blood loss amounted to 1200 ml.

The affected dura was removed. Based on the intraoperative ROTEM test, red blood cell concentrates were administered. In accordance with the preoperative imaging, the intraoperative exploration confirmed that the tumor spread into the orbit via the superior orbital fissure.

The postoperative cranial CT with contrast demonstrated complete resection of the intracranial portion, while no radiological change appeared in the bony and intraorbital portions. Taking into account the whole preoperative tumor volume, 96.5% subtotal resection rate was achieved (Simpson grade III) with the remaining bony and extracranial residual portions.

Postoperatively the patient recovered well but with signs of complete right ophthalmoplegia attributed to the surgical intervention and bleeding from the superior orbital fissure. One-month post-surgery, the ophthalmoplegia was unchanged. At the time of this report, the patient is undergoing eye-muscle training and rehabilitation.

The histological work up of the dissected tumor confirmed an infrequent type of meningioma (**Figure 2A, B, C, D**). Tumor cells showed classic meningothelial meningioma pattern including several clusters with eosinophilic, hyalinized inclusions referred to as pseudopsammoma bodies that stained positive with PAS (Periodic acid-Schiff). In immunohistochemistry, these secretory cells stained strongly with antibodies to CK AE1-AE3 (cytokeratin), CEA (carcinoembryonic antigen) and EMA (epithelial membrane antigen), characteristic of secretory meningioma. The histological diagnosis was, therefore, secretory meningioma.

Discussion

The 2016 revision of World Health Organization (WHO) classification of brain tumors, recognizes SM as a rare (1.1–3.0%) subtype of the meningioma

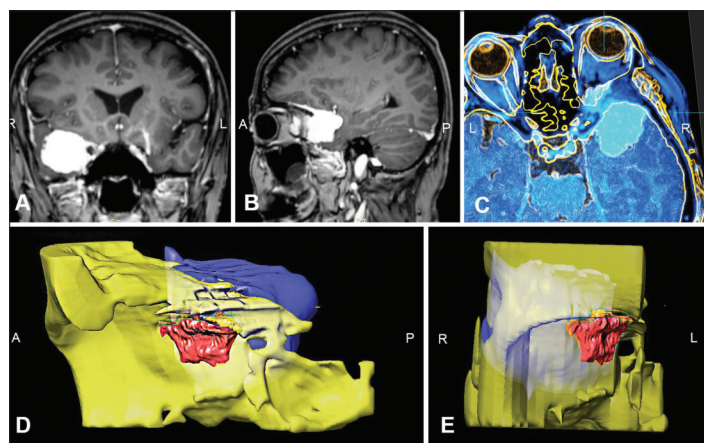


Figure 1. Imaging studies. Figure 1 shows coronal (A) and sagittal (B) views of T1-weighted MRI images of a gadolinium-enhancing mass in the right temporo-polar region, with the intraorbital spreading of the tumor depicted in a CT / MRI T1-weighted post-gadolinium fusion image (C) (BrainLab iPlan Cranial 3.0.6). In the right temporo-polar region, yellow line indicates sharp edges of bony structures based on CT-scan, while blue-scale coloring represents MRI results (C). Moderate gadolinium enhancement is apparent in the lateral wall of the right orbit. From medial to lateral view (D) and frontal view (E) of reconstructive images depict the intra-extracranial mass and bony structures. The optic canal is free

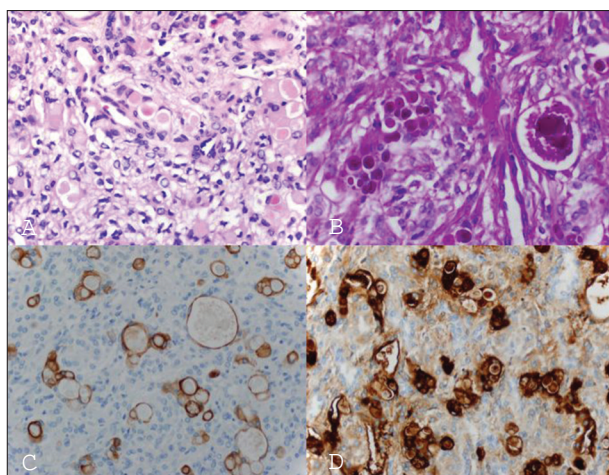


Figure 2. Histology work up. Haematoxylin-eosin staining shows scattered appearance of cells with inclusions within the meningotheial meningioma (A); Immunohistochemistry analysis reveals that these inclusions are positive for PAS (B), CK-A1/AE3 (C) and CEA (D), characteristic of secretory meningioma

group^{1,2}, while meningiomas account for 26–35% of all primary brain tumors³. Meningiomas may present as Grade I–III tumors, the most common ones being benign, and the less common ones being atypical and malignant subtypes, respectively. SM is a Grade I meningioma² with a remarkable female predominance (2.68–3.61:1) (even exceeding the female preponderance of other meningiomas) and with a mean age of onset of 51–58 years^{1,3,4}. The genetic landscape of meningiomas has recently been reported, with discriminating mutational profiles in the *TRAF7* / *KLF4* genes in SM⁵.

The most common initial symptoms of SM, just like those of other meningiomas, are headaches, limb and facial numbness, hearing loss and dizziness. However, a number of patients with SM are asymptomatic, when the discovery of tumor is incidental or related to trauma³. Seizures are present in 4.0–12.4%, while exophthalmos occurs in 2.7–4.3% of cases with SM^{1,3}. Preoperative cranial nerve involvement is noted in 58.3–73.1% of cases^{1,3}.

The majority, 69.5–75.7% of SMs are located at the skull base, most commonly within the petroclival bone, cerebellopontine angle or the sphenoid wing^{1,3,4}. Spherical shapes with regular margins are common (83.3–92.6%)^{1,3}. The majority (91.5–95.0%) of SMs shows homogeneous contrast-enhancement on MRI^{1,3} and only 8.3% shows intratumoral calcification on CT¹. Varying extent of peritumoral edema occurs in 32.9–59.3% of cases^{1,3,4} and causes difficulties during resection and perioperative treatment. In 13.0–41.0% of these tumors, edema reaches grade III^{1,3,4}. The extent of brain edema corre-

lates with immunohistochemical detection of CEA, CK and PAS⁴. Pseudopsammomas showing these staining characteristics are associated with mast cells that produce vasoactive products and thus may directly contribute to the development of edema⁴. Non-skull base location seems to induce more severe edema³.

Because of its frequent location at the skull base, neurosurgical dissection of SM is often challenging, especially in cases with lesions close to the midline. In such cases, the surgeon also must get ready for controlling diffuse, sometimes heavy bleeding from the bone or the supplying vessels of the tumor³. Another intraoperative challenge is brain swelling that may be circumvented by preoperative lumbar drainage, optimal head position and intraoperative administration of mannitol. At major neurosurgical centers with the involvement of interventional neuroradiologists, preoperative embolization of such tumors is often performed to reduce lesion size, edema volume and loss of blood, and to facilitate resection by softening of the tumor⁶. However, these benefits need to be balanced with the added radiation exposure and some complications associated with preoperative embolization.

Tao et al.³ found that 33.6% of their 149 operated SM patients postoperatively experienced new or exacerbated neurological deficits including diplopia, facial numbness, limb weakness, oculomotor paralysis and dysphagia, consistent with the tumor's cranial base location. A third of these deficits did not recover to baseline level. Gross total resection was possible in 77.2% of SMs³. Subtotal resection was associated with skull base location³. While radiotherapy did not influence the rate of recurrence in 17 reviewed papers⁷ and in their own study, these authors considered this modality for selected cases of subtotal or partial resections³. Skull base location and tumor size > 3.5 cm appeared as independent risk factors for incomplete resection and poor long-term outcome with permanent neurological deficits³. Overall, however, the prognosis of SM was good with both total and subtotal resections³.

Conclusion

SM is a rare, WHO grade I meningioma typically evolving from the meningotheial subtype. It is characterized by frequent cranial base location and corresponding neurological presentation. Histological and genetic features support its distinction from other meningioma tumors. Surgical resection is often challenging due to the location and rich blood supply of the tumor. Outcomes are favorable in

cases of both total and subtotal resections. While hyperostosis is as common in SM as in other forms of meningiomas, tumorous bone infiltration and orbital spreading with exophthalmos are rare presentations of these tumors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to the neurosurgery, radiology and pathology departments of the Markusovszky University Teaching Hospital for making the study possible. No external support was used.

REFERENCES

1. Wang D, Xie Q, Gong Y, Wang Y, Cheng H, Mao Y, et al. Secretory meningiomas: clinical, radiological and pathological findings in 70 consecutive cases at one institution. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(3):358-74.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Caweney WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
3. Tao X, Wang K, Dong J, Hou Z, Wu Z, Zhang J, et al. Clinical features, surgical management, and prognostic factors of secretory meningiomas: a single-center case series of 149 patients. *J Neurooncol* 2018;136(3):515-22. <https://doi.org/10.1007/s11060-0>
4. Regelsberger J, Hagel C, Emami P, Ries T, Heese O, Westphal M. Secretory meningiomas: A benign subgroup causing life-threatening complications. *Neuro Oncol* 2009;11(6):819-24. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-109>
5. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathol* 2016;33(4):237-47. <https://doi.org/10.1007/s10014-016-0271-7>
6. Iacobucci M, Danieli L, Visconti E, Maresca M, Anile C, Colosimo C, Pedicelli A. Preoperative embolization of meningiomas with polyvinyl alcohol particles: The benefits are not outweighed by risks. *Diagn Interv Imaging* 2017;98(4):307-14. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.08.006>
7. Pereira BJA, de Almeida AN, Paiva WS, Teixeira MJ, Marie SKN. Impact of radiotherapy in atypical meningioma recurrence: literature review. *Neurosurg Rev* 2018 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0959-8>